

Année 1975

N° 254

THESE
pour le
DOCTORAT en MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

PAR

Willy DECRAEMERE
né le 17 juillet 1947 à NOGENT LE ROTROU (28)

Presentée et soutenue publiquement le 1975

2 DEC. 1975

ETUDE DE L'IMMUNITE CELLULAIRE
DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE
SON EVOLUTION SOUS TRAITEMENT IMMUNODEPRESSEUR
(Surveillance par le TTL à la PHA et les tests cutanés)

Président : Mr. VALLA, Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550818_0019

Année 1975

N° _____

THESE
pour le
DOCTORAT en MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

PAR

Willy DECRAEMERE

né le 17 juillet 1947 à NOGENT LE ROTROU (28)

Presentée et soutenue publiquement le 1975

ETUDE DE L'IMMUNITE CELLULAIRE
DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE
SON EVOLUTION SOUS TRAITEMENT IMMUNODEPRESSEUR
(Surveillance par le TTL à la PHA et les tests cutanés)

Président : Mr. VALLA, Professeur

THESE
DOCTORAT en MEDICINE



FACULTE DE MEDECINE

PROFESSEURS

MM.	EYVARD	Clinique chirurgicale A
→	FABRE	Physiologie
	FERNANDEZ	Physique médicale
	FOUCAULT	Pathologie expérimentale
	GUIHARD	Pédiatrie
	LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicale B
→	LEMENAGER	Clinique médicale A
	LEVY	Clinique obstétricale
	LEIRONDEL Jean	Clinique médicale infantile
	MOREL Claude	Bactériologie, Virologie
	MORIN	Séméiologie médicale
	OLIVIER	Clinique médicale B
	PHELINÉ	Anatomie
	POULAIN	Médecine opératoire
	ROUSSELOT	Anatomie pathologique
	SAVINI	Pharmacologie
→	VALLA	Médecine générale et thérapeutique
	VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	DROSDOWSKY	Biochimie médicale
	IZARD	Histologie et embryologie
	POILPRE	Psychiatrie
	THERET	Histologie et embryologie
→	THOMAS	Hématologie
	VENEZIA	Pédiatrie-génétique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.	ADAM	Neuro-chirurgie
	AUBRIOT	Orthopédie, traumatologie
	BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
	BEUVE-MERY	Médecine interne
	BEZARD	Chirurgie générale
	DAVERNE	Electro-radiologie
Mle	DENIZET	Radiologie
	DESCHAMPS	Dermatologie
	GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, Hygiène
	GIGNOUX	Chirurgie générale
	HOUTTEVILLE	Neurochirurgie
Mme	LECACHEUX	Maladies infectieuses
	LECHEVALIER	Neurologie
	LECOQ	Ophtalmologie
	LEYMARIE	Biochimie médicale
→	LOYAU	Rhumatologie
	MANDARD	Anatomie pathologique
	MOREL Pierre	Psychiatrie d'adultes
	MOULIN	Pharmacologie
	MULLER	Gynécologie, obstétrique
→	POTIER J.C.	Médecine expérimentale
	POTTIER M.	Physiologie
	QUESNEL	Anesthésiologie
	VERWAERDE	Thérapeutique
	ABBATUCCI	Radiologie (Maître de conférences associé).

A mes Parents qui ne m'ont jamais épargné leur soutien moral
et matériel. Je ne pourrai jamais leur dire tout ce que je leur dois.

A mon Epouse;

A · Notre Maître Monsieur le Professeur Gérard LOYAU

qui est à l'origine de notre orientation vers la
rhumatologie et qui nous a guidé tout au long de
ce travail.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre
reconnaissance et de notre profond respect.

P L A N

I - PATHOGENIE DE LA PR

- a - Théorie neurovégétative
- b - Théorie endocrinienne
- c - Génétique
- c - Théorie infectieuse
- e - Théorie immunitaire :
 - . terrain immunitaire
 - . données expérimentales
 - . données cliniques
- 1 - Perturbation de l'immunité neurale
 - . facteur rhumatoïde
 - . rosettes rhumatoïdes
 - . chute du complément articulaire
 - . ragocytes
 - . dépôts d'immuns complexes dans la synoviale
- 2 - Perturbations de l'immunité cellulaire :
 - . histologie synoviale
 - . TMC en présence d 'Ag variés
 - . TTL en présence d'AG variés
 - . tests cutanés spécifiques.

II - METHODES D'EXPLORATION DE L'IMMUNITE CELLULAIRE

I - TEST DE MIGRATION DES LEUCOCYTES

- 1 - Historique
- 2 - Interprétation
 - a - du test d'inhibition de la migration des macrophages
 - b - du test d'inhibition de la migration des leucocytes
- 3 - Valeur du test d'inhibition de la migration des leucocytes
- 4 - Application dans
 - a - Hypersensibilité retardée de nature infectieuse
 - b - Affections auto-immunes
 - c - Phénomènes d'immunités de greffe
 - d - Tumeurs
 - e - Déficits immunitaires
 - f - Traitements immunodépresseurs
- 5 - Technique.

II - TEST DE TRANSFORMATION LYMPHOBLASTIQUE

- 1 - Introduction - Historique
- 2 - Modifications morphologiques du lymphocyte
- 3 - Nature des facteurs mitogéniques
 - a - Mitogènes non spécifiques
 - a(1) - Streptolysine
 - a(2) - Agents physiques
 - a(3) - Agents chimiques
 - a(4) - Substances végétales :
 - . phytohémagglutinine,
 - nature
 - propriétés physiques
 - propriétés biologiques

- . Pokeweed mitogène
- b - Mitogènes spécifiques
- b(1) - d'origine exogène
- b(2) - d'origine endogène
- 4 - Mécanisme de la blastogénèse
- a - stimulation non spécifique
- b - stimulation spécifique
- 5 - Variations de la transformation lymphoblastique
- 6 - Application du TTL
- a - étude du potentiel de réactivité immunologique d'un sujet
- b - réactions de nature immunologique en présence d'Ag spécifiques
- b(1) - Allergologie
- b(2) - Maladie auto immunes
- b(3) - immunité de greffe.
- 7 - Conclusion

III - TESTS CUTANES

- 1 - Historique
- 2 - Mécanisme immunologique
- a - réactions d'immunité,
- b - test d'allergie
- b(1) - Allergie de type immédiat
- b(2) - allergie de type retardé
- 3 - Valeur des tests cutanés
- a - significations
- b - valeur par rapport aux autres tests
- 4 - Applications
- a - Pathologie infectieuse
- b - Allergologie
- c - Pathologie immunitaire

IV

c(1) - Tests spécifiques

c(2) - Tests non spécifiques

5 - Technique

a - Réalisation des tests

b - Lecture des tests

6 - Conclusion

III - TRAVAUX PERSONNELS

I - MATERIEL ET METHODES

1 (a) - Choix des sujets

2 (b) - Modalités du choix

2 - TECHNIQUES

2 (a) - Test de transformation lymphoblastique

2 (b) - Tests cutanés

2(B)1- Nature des allergies

2(b)2- Réalisation des tests

3(b)3- Lecture des tests

3 - RESULTATS

3(a) - Sans traitement immuno dépresseur

3(a) 1 - Test de transformation lymphoblastique

3(a)1,1 - Variations en fonction de l'âge

3(a)1.2 - Variations en fonction du traitement

3(a)1.3 - Variations en fonction de la sérologie

3(a)1.4 - Discussion

3(a)1.5 - Conclusion

3(a)2 - Tests cutanés

3(b) 4 - Résultats des tests d'immunité humorale

3(b)4.1 - Waaler Rose et test au latex

3(b)4.2 - IgG et complément sérique

3(b)5 - Evolution des tests d'inflammation

3(b)6 - Corrélations des tests avec l'évolution clinique

3(b)6.1 - Corrélations des résultats cliniques et TTL

3(b)6.2 - Corrélations avec les tests cutanés

3(b)6.3 - Corrélations avec la sérologie

3(b)7 - Influence de la dose thérapeutique

3(b)7.1 - Sur les TTL

3(b)7.2 - Sur les tests cutanés

3(b)8 - Discussion

3(b)9 - Conclusion

3.C - Après traitement immunodépresseur

3(c)1 - Variations des tests d'immunité retardée dans le temps

3(c)2 - Corrélations avec les résultats cliniques

3(c)3 - Conclusion

3.D. - Confrontations de nos résultats avec ceux des autres auteurs

IV - CONCLUSION GENERALE

INTRODUCTION

Les progrès réalisés ces dernières années en immunologie ont ouvert de nombreuses voies de recherche et suscitent un nombre considérable de travaux. La fréquence de la polyarthrite rhumatoïde et l'ignorance où l'on est de sa cause véritable font de cette maladie un terrain électif pour une telle étude. Nous nous emploierons donc à rechercher tous les désordres immunitaires de cette affection et leur déterminisme possible dans la pathogénie. Puis, nous étudierons l'action des drogues visant à corriger ces désordres et leur efficacité thérapeutique.

Notre travail comportera dont 3 étapes.

En premier lieu nous reprendrons les diverses théories concernant la pathogénie de la polyarthrite rhumatoïde en nous attardant sur la théorie immunitaire et nous relèverons les perturbations de l'immunité cellulaire mises en évidence par les 3 tests d'exploration de l'immunité retardée : test de transformation lymphoblastique, test de migration de leucocytes et tests cutanés en présence d'antigènes supposés responsables de ces désordres immunitaires.

En second lieu, nous décrirons ces trois tests d'exploration de l'immunité cellulaire en exposant leur principe, le stade de l'immunité retardée qu'ils explorent, leur valeur, leurs diverses applications et leur technique.

La troisième partie comportera nos travaux personnels. Ces travaux portent sur 30 malades explorés par des tests de transformation lymphoblastique à la phytohémagglutinine et par des tests cutanés réalisés avec la candidine, le vaccin CCB et le vaccin Divasta. Nous étudierons le potentiel immunitaire de ces sujets avant traitement immunodépresseur en tentant de mettre en évidence des facteurs susceptibles de modifier ces réponses : âge, sérologie, traitement; puis

nous suivrons le devenir de l'immunité humorale et des tests d'inflammation. Nous tenterons ensuite de déterminer le degré de dépression immunitaire nécessaire pour obtenir la rémission de la maladie et les délais d'apparition de cette rémission et enfin l'influence de la dose thérapeutique.

Nous poursuivrons ensuite cette étude au delà du traitement en recherchant des paramètres qui permettraient de prévoir une rechute de la maladie, le potentiel immunitaire au moment de cette rechute et ses délais de survenue.

oOo

I - PATHOGENIE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie très répandue dont la fréquence serait de 0,6 % chez la femme et 0,15 % chez l'homme. Elle est trois fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme. Elle débute à un âge variable à partir de 20 ans avec un maximum aux environs de 50 ans.

La découverte en 1957 du facteur rhumatoïde a confirmé l'autonomie de l'affection au sein des rhumatismes inflammatoires et a ouvert de nouvelles perspectives aux recherches sur l'étiopathogénie qui demeure encore mystérieuse.

De nombreuses théories à l'origine de la polyarthrite rhumatoïde ont été proposées. Nous les passerons en revue; certaines d'entre elles ont été abandonnées, d'autres au contraire restent d'actualité dont les théories virales et immunitaires qui font l'objet d'une multitude de publications.

a) Théorie neurovégétative :

Envisagé en 1939-1940, le rôle du sympathique a été à l'origine de tentatives de blocages sympathiques, de sympathectomies chirurgicales qui furent toutes des échecs et firent oublier rapidement une telle hypothèse à l'origine de la maladie.

b) Théorie endocrinienne :

En 1949, Hench et Kendall constatant les rémissions de la P.R. pendant la grossesse pensèrent que ces rémissions étaient dues à un excès de cortisone. C'est à cette date que fut découverte l'activité anti inflammatoire des corticostéroïdes. Selye en déduisit les théories du "syndrome général d'adap-

tation" et du déséquilibre des réponses surrénales aux "stress" à l'origine de la P.R. De même le rôle arthrogène des minéralocorticoïdes fut envisagé. Toutes les études ultérieures vinrent infirmer ces théories qui furent très vite abandonnées.

c) Théorie génétique :

La plupart des enquêtes familiales montrent que la fréquence de la P.R. parmi les parents de polyarthritiques est nettement plus élevée que parmi les parents de témoins tout en restant peu importante. Stæcher (186) et coll. trouvent 3,4 % de polyarthrites parmi les parents de polyarthritiques contre 0,58 % parmi les parents de témoins. Bunin et coll. (29) ne retrouvent pas cette notion dans leurs études chez les indiens d'amérique.

Certaines études suggèrent une concordance de la maladie chez des jumeaux homozygotes plus élevée que chez des sujets hétérozygotes mais ces constatations restent à confirmer.

Seignalet et coll. (173) ont étudié les antigènes HLA dans la polyarthrite rhumatoïde. Certains auteurs (48) pensent en effet que ces antigènes HLA interviennent dans la défense de l'organisme et constatent que lorsqu'un agent agresseur de l'organisme porte des Ag voisins des antigènes HLA du receveur, cet agresseur a plus de chances de ne pas être reconnu puis détruit. Ainsi pourrait s'expliquer le développement de certaines maladies à virus; la polyarthrite rhumatoïde entre autres. Seignalet et coll. (173) trouvent une augmentation de fréquence possible d'une structure antigénique commune à deux allèles du second locus HLA, Mo9 et BB qui constitueraient un filtre laissant passer leur virus lent responsable de la maladie, mais de nombreuses incertitudes persistent.

Warren et coll. (193) ont montré en 1969 la transmission congénitale chez la souris d'un agent déterminant de la polyarthrite rhumatoïde : l'injection de tissus synoviaux de P.R. chez des souris nouveau-nées peut rester latente chez les souris adultes femelles, mais la maladie peut être ainsi transmise pendant au

moins trois générations. Les lésions sont identiques à celles qui sont observées au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Ces auteurs suggèrent que cet agent transmissible serait un virus lent. Ainsi la transmission congénitale de la maladie pourrait également s'expliquer par la théorie virale. Cependant les preuves sont trop peu nombreuses pour être formelle.

d) Théorie infectieuse :

Elle connaît un regain d'actualité en particulier l'hypothèse virale. Les arguments qui plaident en faveur d'une origine infectieuse étaient d'ordre indirect :

- des études de population semblaient indiquer l'intervention de facteurs d'environnement parmi lesquels les facteurs infectieux ne pouvait être exclus (Coste).

- il existe d'autres maladies infectieuses : lèpre, tuberculose, Osler, Siphilis ou l'on trouve dans le sérum des facteurs antigammaglobulinémiques type facteur rhumatoïde. On retrouve dans certains cas une corrélation étroite entre le début de l'infection et l'apparition du facteur rhumatoïde, entre la guérison de l'infection et la disparition du facteur rhumatoïde.

- ressemblance de certains arthrite expérimentales chez l'animal avec la polyarthrite rhumatoïde en particulier les arthrites à mycoplasmes chez le rat et le porc.

- reproduction expérimentale de facteur anti gamma globulinémique comparable au facteur rhumatoïde par immunisation prolongée de lapins ou de porcs avec des agents microbiens bactériens (colibacilles, streptocoques).

Au début du siècle Poncet incrimine la tuberculose comme étiologie possible à cause de l'efficacité de sels d'or mais rien ne confirme cette hypothèse.

En 1930, le rôle du streptocoque fut évoqué. Reconnu à l'origine du rhumatisme articulaire aigu, Cecil mis en évidence des propriétés agglutinantes du sérum vis à vis du streptocoque mais Grubb et Lawell (80) en 1956 montrèrent que ces propriétés étaient dirigées contre les sites Gm des gamma globulines IgG du sujet qui sont fixées sur le streptocoque lui même.

Après 1945, on rechercha avec beaucoup de rigueur un germe spécifique dans les liquides articulaires et les tissus; les mycoplasmes retrouvés chez l'animal ne semblent pas être à l'origine des polyarthrites humaines comme l'ont montré Delbarre et coll. (53). Ainsi aucun germe ne peut être incriminé. La découverte des antibiotiques ne modifie pas non plus l'évolution des polyarthrites, ainsi l'hypothèse bactérienne fut écartée.

Le mode évolutif de la maladie par ondes prolongées sur des années fit évoquer la possibilité d'un apport étranger d'antigènes autres que bactériens et conduisit donc à l'hypothèse virale.

Des virus sont à l'origine de rhumatismes au cours de maladies virales : rhumatisme rubéolique (arbovirus) rhumatisme ourlien (paramyxovirus) manifestations articulaires de l'hépatite virale, le rôle des virus dans l'aphtose est plus discuté. Mais il s'agit là de rhumatismes évoluant dans le contexte de maladies virales et résolutifs avec celles-ci.

Le rôle des virus dans les rhumatismes inflammatoires chroniques et plus particulièrement dans la polyarthrite rhumatoïde est beaucoup plus difficile à affirmer. Les arguments en faveur de l'origine virale sont indirects.

Extrapolation des découvertes faites dans le lupus.

La maladie des souris noires de Nouvelle Zélande : proche du lupus humain, cette maladie peut être transmise par inoculation et l'on a mis en évidence dans la rate, le thymus, les cellules endothéliales des tubes rénaux,

des particules virales comparables à celles données par le virus de la leucémie de la souris : le virus de Gross. Il y aurait un facteur génétique qui rendrait certaines souris vulnérables à ce virus qui se trouve à l'état saprophyte dans certaines races. La maladie des visons des Iles Aléoutiennes également proche du lupus humain, transmissible par injection de sang ou de broyats d'organes d'animaux malades.

Des travaux analogues ont été réalisés dans la polyarthrite rhumatoïde.

Giorkey (82) a trouvé une fois des inclusions cytoplasmiques de type paramyxovirus dans les synovytes mais d'autres auteurs n'ont pas retrouvé ces inclusions.

Warren et Marmor (193) nous l'avons vu, ont obtenu la transmission congénitale de polyarthrites par inoculation de broyats de synoviales rhumatoïdes) des souriceaux; cette transmission serait due à un virus.

Grayzel (77) a étudié l'action du virus de la rubéole sur des cultures de synoviocytes normaux et de synoviocytes rhumatoïdes et a constaté la mort des synoviocytes normaux et la survie des synoviocytes rhumatoïdes qui seraient protégés par la production d'interferon qui ne permet l'infestation d'un même tissu que par un seul virus.

Smith et Hamerman (179) ont injecté dans des articulations de lapin des synoviocytes normaux ou rhumatoïdes, ceux ci déterminent des lésions plus sévères, mais ces synoviales résistent mieux au virus rubéolique que celles qui ont des synoviocytes normaux montrant là aussi une protection des synoviales ayant reçu des synoviocytes rhumatoïdes.

Des inclusions virales ont été recherchées dans des cultures cellulaires de 50 PR par Phillips et Christian (138) mais rien n'a été retrouvé au contraire, Serre et Coll (174) retrouvent dans presque toutes les cultures ensemenées avec des synoviocytes rhumatoïdes des images voisines de celles obser-

vées dans les infections à paramyxovirus.

Les études de Smiley en 1969 (178) ne retrouvent qu'une diminution des Ac antiherpés. Le TTL avec antigène herpétique n'est positif qu'une fois sur 14 au lieu de 50 % des cas normalement. Les travaux de Masi ne retrouvent aucune différence de même que Kacaki (95), par contre Simsiriam ne retrouve d'AC antiherpés que dans 25 % des cas contre 95 % normalement. Cette diminution des anticorps antiherpétique demeure inexpliquée.

Ainsi de nombreux arguments plaident actuellement en faveur d'une étiologie virale; il ne s'agirait pas d'une agression virale directe, mais par des mécanismes immunologiques mal connus.

La synoviale rhumatoïde selon Smiley et Ziff (178) est un foyer autonome très actif de phénomènes immunologiques, de réaction Ag-Ac qui rendent inapte à répondre à une stimulation antigénique extérieure : chaque cellule lymphoplasmocytaire ne peut fabriquer, croit-on qu'un seul type d'anticorps; ainsi ces cellules sont employées dans le phénomène immunitaire spécifique dont découle la fabrication du facteur rhumatoïde, stigmate d'auto immunisation. Ce phénomène immunologique initial pourrait être suscité par un virus défectif initial. On peut en rapprocher l'observation de Greenwood qui a montré la grande rareté des PR; des connectivités de la maladie de Hashimoto; myxoedème; anémie pernicieuse, maladie d'Addison, thyrotoxicose et colite ulcéreuse en Nigeria explicable par les très nombreuses parasitoses qui seraient également responsables de l'élévation des Ac antiérythrocytaires, entiestomac, antithyroïde anticoeur alors que les maladies auto immunes correspondantes ne sont pas rencontrées (

Il y a donc interférence entre des parasitoses et certaines maladies autoimmunes.

Les troubles immunitaires d'origine virale seraient responsables pour Dixon d'une "maladie seconde"; immunocomplexité de Coste pour Notkins un virus lent interviendrait comme antigène formant un complexe Ag viral-Ac qui entretiendrait l'infection et susciterait la production d'Ac contre lui même

formant un complexe (Ag viral-Ac) Ac; augmentant ainsi peu à peu de taille; il perdrait son pouvoir infectant.

En conclusion : si les hypothèses endocriniennes et neurovégétative sont abandonnées, il n'existe encore aucun argument formel permettant de retenir les autres hypothèses. Il est probable que plusieurs de ces hypothèses soient exactes. Il serait parfaitement concevable que la PR surviennent sur un terrain génétique particulier, qui reste à déterminer, et qui serait le lit d'une infection virale à l'origine de désordres immunitaires que nous allons étudier maintenant.

e - Théorie immunitaire :

- Terrain immunitaire de la polyarthrite rhumatoïde :

L'étude des souris de souche NZB évoquée plus haut suggère un terrain immunitaire particulier. Ces souris présentent toutes vers l'âge de 4 mois une anémie hémolytique auto immune transmissible à des souris d'autre souche par injection de lymphocytes. Les souris NZB meurent vers 36 mois soit de glomérulonéphrite identique à la néphropathie lupique soit de tumeur lymphoïde. La maladie des souris NZB caractérisée par la profusion de phénomènes auto immunitaires est transmissible à d'autres souches par greffe d'un thymus de souris NZB.

Druet et coll. (62) ont étudié l'association PR-LLC. Ils trouvent une fréquence statistiquement plus grande de LLC au cours de la polyarthrite rhumatoïde que dans une population témoin.

Rampon et coll/ (144) soulignent la fréquence plus grande d'adénomes toxiques chez les polyarthriques, Calmette note à l'histologie du parenchyme adjacent une infiltration lymphocytaire rappelant celle des thyroïdites dysimmunes Camus et coll. (32) constatent qu'un même dérèglement de l'immunité paraît provoquer à la fois l'atteinte articulaire et l'atteinte thyroïdienne dans la maladie de Hashimoto.

Bunin et d'autres auteurs retrouvent la présence de facteur rhumatoïde dans 84 % de syndrome de Sjögren, la présence de facteur antinucléaire est également fréquente dans le Sjögren (77 % des cas de Bunin). Enfin on sait qu'on peut trouver dans la polyarthrite rhumatoïde des anticorps trouvés dans le lupus (cellules de Hargraves, anticorps antinoyaux) cliniquement tous les intermédiaires sont possibles entre PR et LED. L'importance et le rôle de l'auto immunisation sont admis pour le LED. La parenté LED-PR est donc un argument indirect de l'origine auto immune de la P.R.

L'origine de ce dérèglement immunitaire reste inexpliquée. 2 hypothèses sont retenues :

- mécanisme immunologique : défendu par Bunnett, Fudenberg (73).

Une perturbation du système immunitaire donnerait naissance par des mutations génétiques à des clones de cellules lymphoïdes douées de réactivité immunitaire pour des constituants normaux de l'organisme,

- mécanisme viral : il semble en effet que pour les souris NZB un virus serait responsable de la maladie auto immune. Les travaux de Mellors (117) plaident en faveur. Chez l'homme on peut supposer l'intervention d'un virus donnant selon les cas et peut être suivant le terrain immunologique soit une hémopathie maligne, soit des manifestations auto immunes dont la P.R. soit les deux associées.

On peut donc supposer à l'heure actuelle qu'il y aurait à l'origine de la P.R. un terrain génétique particulier favorable à la pénétration d'un virus; qui serait responsable de mutation de cellules immunologiquement compétentes, créant ainsi un terrain immunitaire particulier où la polyarthrite en serait une des modalités de révélation, celle-ci pourrait être isolée ou associée à d'autres désordres auto immunitaires.

- Données expérimentales :

2 types d'expériences permettent d'obtenir des arthrites par des phénomènes immunitaires :

- monoarthrite du lapin type Glynn (75). Elle est produite par stimulation de l'immunité humorale et cellulaire. On immunise un lapin par voie générale par une protéine incorporée dans l'adjuvant de Freund. Lorsqu'il est bien immunisé (AC + ID positive) l'injection de cette même protéine produit une arthrite. Cette arthrite peut être produite par les protéines issues d'un exsudat inflammatoire du lapin lui même. Les lésions synoviales sont identiques à celles qui sont observées dans la polyarthrite rhumatoïde. On peut donc en déduire qu'une inflammation quelconque due à un germe, un virus, un traumatisme pourrait se perpétuer par une auto immunisation vis à vis des protéines modifiées issues de la réaction inflammatoire (Delrieu et coll.)(57).

- polyarthrite du rat à adjuvant complet de Freund, obtenue par injection intra dermique d'adjuvant complet de Freund à l'exception de tout extrait tissulaire.

Cette arthrite survient entre le 10^e et le 14^e jour touchant essentiellement les extrémités et très inflammatoire. Il existe parfois également des manifestations extra articulaires analogues à celles du syndrome de Reiter :urétrite, uvéite, diarrhée. Les lésions synoviales sont proches de la synovite rhumatoïde. Il s'agirait d'une réaction d'hypersensibilité retardée comme l'évoque le transfert de la maladie par les lymphocytes des donneurs sensibilisés et les infiltrats lymphocytaires avec nodules lymphoïdes à l'histologie.

Données cliniques

1 - Perturbation de l'immunité humorale :

A - Facteur rhumatoïde :

Il a été la première perturbation immunologique décrite au cours de la P.R. Mis en évidence par Waaler en Suède en 1940, puis tombé dans l'oubli, il a ensuite connu un regain d'intérêt avec les publications américaines de Rose et Ragan en 1948.

Les réactions sérologiques utilisées pour le mettre en évidence sont des réactions d'agglutination.

Dans le test au latex les particules inertes sont sensibilisées par des gammaglobulines humaines (fraction II de Cohn ou F.II).

Dans le test au Waaler Rose, les hématies sont sensibilisées par des gammaglobulines de lapin.

Le test au latex est plus sensible et sa signification est donc légèrement différente du test de Waaler Rose.

Au cours de la P.R. ces réactions sont positives dans 70 à 85 % des cas, la positivité ne survient dans la majorité des cas qu'au bout de 6 mois à 2 ans d'évolution de la maladie. La précocité de la positivation des tests serait un indice très fiable pour apprécier le potentiel évolutif de la P.R. Ces réactions restent positives habituellement tout au long de l'évolution de la maladie cependant le titre agglutinant du sérum peut varier de façon sensible.

- il existe d'autres méthodes de recherche du facteur rhumatoïde.

- par immuno adsorption : mise au point en 1967 par Torrigiani et Roitt (190). Cette méthode d'une grande complexité démontre que les facteurs antigammaglobulinémiques (FAIgG) peuvent appartenir aux diverses classes immunologiques IgM, IgG ou IgA.

- dosage radioimmunologique décrit en 1968 par Franchimont et Suteani (71) cette méthode ne dépiste que des FAIgG de type IgM.

- détection par immunofluorescence indirecte mise au point en 1971 par Peltier; elle permet la détection des facteurs antigammaglobulinique IgM, IgG ou IgA. Il s'agit là d'un moyen de recherche permettant une étude simple et rapide des diverses activités antigammaglobuliniques. Au cours des PR séro positive, cette technique est selon Sany moins souvent positive que la réaction de Waaler-Rose. Par contre la positivité est plus grande avec cette méthode dans les P.R. séro-négatives et les polyarthrite infantiles. Mais le pourcentage important de résultats positifs obtenus au cours de rhumatismes inflammatoires divers limite considérablement l'intérêt pratique de cette méthode de détection des facteurs rhumatoïdes.

- Variation de la sérologie rhumatoïde au cours de la P.R.

L'âge, l'existence de nodules sous cutanés, la durée d'évolution de la polyarthrite n'interviennent pas dans la séropositivité par contre les P.R. graves sont plus séropositives que les autres.

La P.R. masculine est plus séro positive que la P.R. féminine. De même les P.R. des blancs sont plus séropositives que les P.R. des noirs. Chez l'adulte, les deux réactions sont généralement positives dans le cas contraire, il y a toujours latex positif et Waaler Rose négatif. Au contraire chez l'enfant, et l'adolescent, les polyarthrites sont plus souvent séronégatives et la réaction de Waaler Rose est plus souvent positive que la réaction de Latex.

- Nature du facteur rhumatoïde

On admet actuellement qu'il s'agit d'un auto anticorps anti IgG globuline..

Il appartiendrait à la classe des IgM dont il possède les caractères immunologiques et physico chimiques.

- Cependant des travaux récents ont montré que s'il était souvent du type IgM il peut également être du type IgA ou IgG. Il y a donc plusieurs facteurs rhumatoïdes, quelle que soit la classe immunoglobulinique le point commun de ces facteurs est d'être dirigé contre les immunoglobulines G. Dans les polyarthrites juvéniles des facteurs rhumatoïdes IgD ont même été mis en évidence par Florin Christensen et coll. (Alcalay)(2).

- Lieu de synthèse :

Il est produit dans les ganglions, la rate et les infiltrats lymphoïdes de la synoviale. La couche profonde de la synoviale rhumatoïde est le siège de réaction immunologique. La synthèse d'immunoglobulines dans la synoviale rhumatoïde a été montrée par Smiley, Sachs et Ziff par incubation de fragments de synoviale en présence d'acides aminés marqués. Ces auteurs ont ainsi montré que le pourcentage de nouvelles immunoglobulines synthétisées sous forme d'IgG dans la synoviale est sensiblement le même que celui qui est synthétisé dans les ganglions et la rate. Ceci montre que la synoviale rhumatoïde produit du facteur Rhumatoïde au même rythme que le tissu lymphoïde.

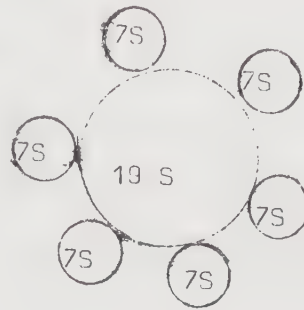
Herman et coll. (89) ont comparé la synthèse de F.R. et d'A.C. spécifiques dans la synoviale et dans les cellules sanguines avec de la toxine tétanique. Ainsi ils ont montré que la synthèse d'Ac antitétanique était moitié moindre que la synthèse d'immunoglobulines dans les cellules sanguines. Par contre dans la synoviale ou la synthèse d'IgG est beaucoup plus importante que dans les lymphocytes circulants, les Ac antitétaniques ne représentaient qu'une fraction négligeable

des IgG synthétisés. Ceci suggère donc que la synthèse d'Ac répond à un antigène local dont la nature reste à montrer. La nature virale est celle qui suscite le plus de travaux. Divers auteurs ont montré en outre qu'il y avait corrélation très étroite entre le F.R. sérique et le F.R. articulaire chez un même malade, il y aurait ainsi passage du F.R. au travers d'une synoviale plus ou moins enflammées.

- Mode d'action :

Le facteur rhumatoïde IgM (constante de sédimentation, 19S) se combine avec 6 mol d'IgG 7S, pour former un complexe 22S de façon réversible.

Cette réaction peut se faire avec les IgG autologues, homologues ou hétérologues croisée. Cependant cette réaction qui se produit intégralement avec les IgG



autologues se produit partiellement avec les IgG d'autres espèces.

Si la plupart des F.R. sont des IgM, une activité-F.R. a pu être également mise en évidence dans les IgG et les IgA. Le F.R. IgA est retrouvé dans 50 % des sérums de P.R. ayant un taux élevé de Waaler Rose. Celui ci a pu être également mis en évidence dans la salive et les urines des patients souffrant de P.R. On pense que le rein peut participer à la production des immunoglobulines et notamment du F.R. Le F.R. peut se combiner par une réaction Ag-Ac avec des IgG dénaturées (par chauffage ou autre). Les sites antigènes avec lesquels le F.R. réagit sont nombreux. Ils sont tous situés sur la chaîne lourde caractéristique des IgG, la plupart sur le fragment Fc de la molécule, quelques uns sur le fragment Fd de la chaîne lourde. Parmi ces sites antigéniques :

- les facteurs Gm ont un déterminisme génétique mais constituent une faible proportion des sites réactifs.

- les autres sans déterminisme génétique ont été divisés en sites de surface accessibles et en sites profonds accessibles seulement après dénaturation de la molécule, clivage enzymatique, dénaturation par chauffage, union d'un IgG avec son anticorps avec son antigène spécifique.

L'union de ces facteurs rhumatoïdes avec les sites Gm et les sites accessibles de la molécule native seraient responsables de la formation des complexes solubles 22S retrouvés par ultracentrifugation dans les P.R. à titre élevé.

- Spécificité et rôle du facteur rhumatoïde dans la P.R.

Chez des sujets normaux, la présence du F.R. est signalée à une fréquence variant entre 1 et 3%. Au delà de 65 ans le waaler rose est positif dans 8,8% des cas (Coste, 41) Il est présent dans d'autres affections rhumatismales : RAA 3 %, Rhumatisme psoriasique 14 %, Goutte 5 %, et non rhumatismales, Sclérodémie 40 %, LED : 30 %, PAN : 20 %, dermatomyosite 10 à 20 %, syndrome de Gougerot Sjögren 90 %.

Il n'y a donc pas de spécificité et on ne peut retenir son intervention directe dans la genèse de la P.R. comme le montrent les faits suivants :

1) - Les réactions de Waaler Rose et latex peuvent être positives chez des sujets normaux,

2) - la réaction de Latex (plus rarement la réaction de Waaler Rose) est positive dans certaines affections comme l'endocardite d'Osler, la lèpre, la syphilis, fibroses pulmonaires, grippe, cirrhoses, hépatites virales, chez des sujets sains et plus souvent âgés n'ayant aucune parenté avec la polyarthrite rhumatoïde,

3) - Certains animaux possédant des Ac anti IgG à la suite d'hyperimmunisation contre des bactéries ou l'injection des gamma globulines avec adjuvant de Freund, ne présentent aucune manifestation évoquant la P.R.

4) - les transfusions de sang riche en facteur rhumatoïde ne provoquent aucune inflammation articulaire.

5) - Le facteur rhumatoïde n'apparaît que plusieurs mois après le début de la polyarthrite et son taux est inconstant au cours de l'évolution.

6) - Les agammaglobulinémiques incapables de produire du facteur rhumatoïde sont pourtant assez souvent atteints d'une polyarthrite proche de la P.R. et on a même pu observer des nodules sous cutanés.

Rôle : Ce facteur rhumatoïde ou les complexes IgG/FR pourraient en se déposant dans les vaisseaux créer des lésions d'artérite. La positivité étant plus importante dans les P.R. malignes avec gangrène et névrite ischémique.

Hollander et coll. ont montré que l'injection d'IgG autologues dans une articulation saine provoquerait une inflammation de cette articulation avec apparition de ragocytes si la PR est séro positive alors que cette injection reste sans action si la PR est séro négative. Ces résultats n'ont pas été vérifiés par tous les auteurs.

L'hypothèse actuelle est que les complexes globuliniques présents dans le liquide synovial et constitués d'IgG ou d'IgG et d'IgM joueraient un rôle dans la synovite rhumatoïde par la fixation et l'activation du complément. On a pu mettre en évidence par immunofluorescence ces complexes associés au complément. La chute du complément articulaire est un argument en faveur de cette hypothèse. Ces complexes sont ensuite à l'origine d'une série de réaction en chaîne dont l'aboutissant est l'inflammation articulaire.

Ainsi le primum movens de la maladie serait une modification de la configuration moléculaire des IgG qui deviendraient antigéniques et susciteraient la formation d'anticorps anti IgG appartenant aux 3 classes d'immunoglobulines. Plusieurs hypothèses sont en cours d'étude pour expliquer l'origine de l'antigénicité de ces IgG.

1) - on sait que la participation des IgG à un complexe Ag-Ac peut révéler des sites antigéniques normalement cachés (c'est ainsi que s'explique l'apparition

rhumatoïde à leur surface qui seraient des immunoglobulines.

Les travaux récents de Sany et coll. (167)(1975) suggèrent que la cellule responsable de la formation des rosettes rhumatoïde n'a pas les caractères des T ni des B lymphocytes, un lymphocyte portant un récepteur pour le fragment Fc des immunoglobulines (cellules K) pourrait être en cause. Les cellules K sont des lymphocytes qui ne possèdent aucun marqueur des B et des T lymphocytes et ainsi identifiés par Froland.

Les anticorps présents à la surface des lymphocytes fixent des hématies, ce sont des Ac anti IgG ou facteur rhumatoïde. Dans la réaction de Waaler Rose, ce F.R. n'est pas fixé à la surface des lymphocytes mais libre dans la circulation.

L'anticorps présent à la surface du lymphocyte paraît bien être une immunoglobuline car le traitement de ces lymphocytes par des sérums antiimmunoglobulines (particulièrement anti IgM) inhibe le phénomène R.R.



Des auteurs étrangers : Eibl (64) Rose, Regan et coll. ont réalisé ce test avec des gammaglobulines homologues, mettant en présence les lymphocytes du malade et des G.R. humains sensibilisés par des immunoglobulines anti D.

- Résultats

Chez le sujet normal le test des rosettes est pratiquement toujours négatif, le nombre de rosette est inférieur à 6 pour 1000, 5 fois sur 77 Bach et Delrieu (10) notent un test positif dans une population témoin mais dans 4 cas ils retrouvent une hyperthyroïdie pour laquelle est évoquée une origine immunologique.

Chez les sujets présentant une polyarthrite rhumatoïde ils retrouvent dans 70 % des cas un test de R.R. supérieur à 6 pour 1000. Etudiant ensuite la

corrélation avec le test de Waaler Rose. Ils ne retrouvent pas de différence significative quand la réaction de Waaler Rose est positive ou négative. Ils ne notent pas non plus de corrélation entre le taux des rosettes et le titre d'Héماغlutination. Cependant ils retrouvent un taux d'agglutination élevé avec un test de rosettes faiblement positif ou même négatif, ce qui a été retrouvé également par Eibl en utilisant des immunoglobulines homologues.

- Intérêt et valeur du test des R.R.

Avec ce test est étudiée la réactivité des cellules mononucléées vis à vis d'antigènes ainsi qu'un stade très précoce dans la sécrétion des anticorps. Bach et Delrieu (10) remarquent l'absence de corrélation entre les réactions de Waaler Rose et le test des R.R. en particulier l'existence de P.C.E. séro négatives avec test des R.R. positif et en déduisent l'intérêt de ce test comme méthode complémentaire des réactions de Waaler Rose et latex pour intégrer dans le cadre des P.R. des PCE séro négatives.

On peut comme pour le facteur rhumatoïde discuter la spécificité de la réaction : un certain nombre de sujets normaux (1% des sujets jeunes, 12 % de sujets âgés) ont une réaction de Waaler Rose positive en dehors de toute maladie; de même 1,4 % de sujets normaux (3,8 % pour Delrieu et coll.) présentent un test des R.R. positif. Plus récemment Robert d'Eshougues et coll. (154) rapportent les mêmes constatations. Certaines P.R. avec test de R.R. positif restent séro négatives, cette constatation s'expliquerait par une sécrétion insuffisante d'IgM pour être décelée par les méthodes classiques, ou par le fait que ces IgM resteraient fixées sur les lymphocytes.

Inversement des polyarthrites séro positives ont un test des R.R. négatif. Pour Delrieu, Le Gô et Delbarre (55) la signification du R.R. apparaît différente du F.R. circulant. Ces auteurs cherchent alors une relation entre le nombre de R.R. et l'ancienneté et l'évolutivité de la maladie. Ils constatent que plus l'affection est récente et plus le pourcentage des tests R.R. positif est élevé.

La même constatation est faite en ce qui concerne les polyarthrites séro négatives. Ainsi le test des R.R. reste totalement indépendant de la sérologie rhumatoïde. Ce manque de spécificité est retrouvé pour d'autres affections. Delrieu (56) retrouve 24,5 % de test positifs dans le LED, 30,4 % dans la sclérodémie, 3 tests positifs sur 8 cas de PAN, 23 gamma % dans le rhumatisme psoriasique, 10 % de SPA avec des proportions voisines de tests au latex positif, mais sans corrélation entre ces deux tests, Le cas de la goutte est plus particulier par la fréquence de tests positifs : 36,7 % et l'intensité du phénomène R.R. alors que la sérologie est négative. Dans des affections non rhumatologiques le test est positif avec la même fréquence que la sérologie : cirrhoses, suppurations, chroniques, SEP... J. Robert, Deshongues et coll. (154) retrouvent 50 % de tests positifs en dehors de la M.R. (Rhumatismes inflammatoires chroniques, arthroses, sciaticques, gouttes...).

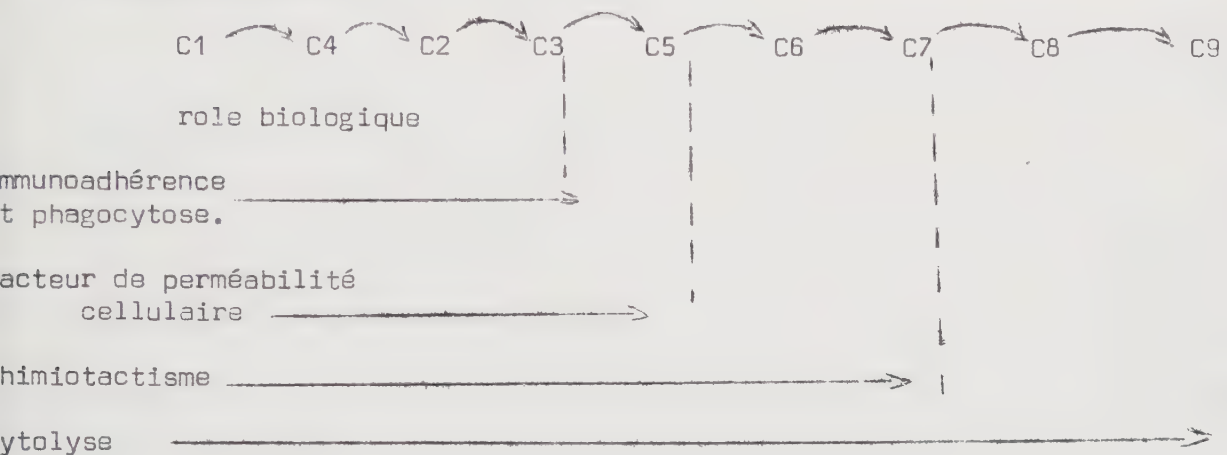
L'étude des récepteurs de membrane lymphocytaire ont montré qu'il existait à côté du phénomène des rosettes immunes spécifiques de nombreuses structures de reconnaissance de la membrane lymphocytaire qui sont capables de provoquer un phénomène de rosettes et qui sont différentes selon qu'il s'agit des T ou des B lymphocytes. Delrieu et Le Go (54) suggèrent que le test des R.R. met en évidence plusieurs structures de membrane lymphocytaire parmi lesquelles le facteur rhumatoïde peut jouer un rôle.

Conclusion: Le test des rosettes pour certains auteurs présenteraient un intérêt dans la détection précoce d'une P.R. : dans les six premiers mois alors que la sérologie est encore incertaine dans la deuxième année, son intérêt résiderait dans la discrimination dans le groupe des PCE séro négatives d'un groupe de polyarthrites dont le devenir sera celui d'une PR. Cependant les travaux récents critiquent le manque de spécificité de ce test dont la signification immunologique n'est pas encore claire.

C - Chute du complément articulaire :

- Nature du complément :

C'est un constituant normal du sérum qui n'a pas de spécificité vis à vis d'un antigène mais dont le rôle est essentiel dans les dépenses immunitaires (le déficit congénital en certaines fractions étant incompatibles avec la vie). Il est formé de 11 fractions protéiques qui agissent en une suite de réaction selon le schéma suivant :



Ainsi le complément intervient à diverses étapes des réactions immunitaires.

Dans la polyarthrite rhumatoïde on constate que la fraction C3 responsable de l'immunoadhérence et de la phagocytose est généralement effondrée dans le liquide synovial. Pekin et Zvaifler (200) ont montré que le complément hémolytique (CH 50) est plus de moitié moindre que dans la goutte et plus de 1/3 inférieur au taux rencontré dans le syndrome de Reiter. De même Ruddy et coll. (162) ont montré des taux abaissés des fractions C1, C2, C3 et C4 d'autant plus bas que la sérologie rhumatoïde était élevée. Ces constatations ont été faites également par Fostiropoulos et coll. (70) Hedberg et coll. (87), Ruddy et coll. (162), Sonosaki et coll. (182), Winchester (197), Agnello et Kunkel ont tenté d'expliquer cette diminution du taux du complément dans le liquide synovial.

En filtrant le liquide sur Sephadex G 200 à pH acide ils montrent la précipitation de gamma globulines dans la fraction des IgG. L'immunoglobuline responsable de cette précipitation a les propriétés d'un facteur rhumatoïde IgG. C'est la formation du complexe IgG, IgG FR, qui paraît surtout responsable de la diminution du complément dans le liquide articulaire.



De tels complexes ont pu être extraits de synoviales rhumatoïdes chez des malades séro positifs et séro négatifs.

Ces complexes sont eux mêmes capables de réagir avec des AC IgM ou facteur rhumatoïde IgM pour former des complexes.



Le rôle du facteur rhumatoïde IgM dans la consommation du complément n'est pas bien élucidé. La diminution du complément est pourtant observée plus fréquemment chez des sujets avec des tests positifs pour le facteur rhumatoïde IgM. Ruddy et Austen (162) ont attribué la plus grande diminution du C dans les PR séro positives à l'intervention prépondérante des FR IgM dans la formation de ces complexes. L'intervention du FR IgM et la fixation consécutive du complément serait selon Smidt et coll. (180) sous la dépendance de la concentration en IgG, la fixation du complément étant inhibée par une forte concentration en FR IgM et inversement.

L'activation du complément conduit à la formation des fractions C5, C6, C7 facteurs du chimiotactisme et produirait un afflux de polynucléaires présents dans le liquide articulaire des polyarthrites.

Inversement le taux du complément sérique est pratiquement normal (les réactions immunologiques ayant une origine intra articulaire). F. Delbarre et Peltier (52) trouvent un taux élevé, cette élévation suivant les ondes évolutives de la maladie.

Seules les PR graves avec présence de cellules de type B et de FAN montreraient une baisse du taux de complément sérique (Dans le L E D le complément est abaissé en rapport avec une diminution de C3). Cette discordance témoigne bien du complet Ag-Ac particulièrement intense au niveau de l'articulation. Roques et coll. (157) étudiant l'activité complémentaire du liquide synovial par le test d'hémogénéité des moyennes montre que le dosage permet de différencier les polyarthrites certaines de toutes les autres catégories de polyarthrites y compris les polyarthrites probables, mais que l'on ne peut différencier des divers types de polyarthrites classiques entre eux.

D - Ragocytes :

Définition

L'examen du liquide articulaire montre la présence de leucocytes contenant des granulations de couleur verte (d'où le nom : grain de raisin) de 0,5 à 1,5 μ de diamètre dans leur cytoplasme. Hollander et coll. (91) en observent dans 95 % des cas de PR. La proportion de ces cellules à inclusion est liée à la durée et à l'intensité de l'inflammation locale.

L'étude de ces granules montre la présence de facteur rhumatoïde. Par lavage des leucocytes suivie d'une lyse de ces cellules, on peut libérer ce F.R. La combinaison du F.R. avec les IgG dénaturées est réversible. Ce facteur rhumatoïde a pu être libéré par Hollander (91) par vibrations par ultra sons et donner une réaction de latex positive. Cet auteur signale ainsi la positivation du test de latex, après lyse par ultra sons des cellules synoviales chez deux malades présentant une monoarthrite séro négative. Le diagnostic a été confirmé quelques mois plus tard par la positivation de la sérologie dans les deux cas.

Ainsi selon Hollander en aucun cas on ne peut obtenir la libération du FR des cellules lorsqu'il n'a pas été observé de ragocytes. Des études en immunofluorescence pratiquées par Rawson, Abelson et Hollander (146) ont vérifié cette hypothèse. Les inclusions rencontrées dans ces cellules sont des

complexes 22 S FR/IgG mais aussi de nombreux débris protéiques présents dans le liquide synovial inflammatoire. Ces ragocytes ne sont pas spécifiques de la maladie rhumatoïde car la phagocytose de fibrine peut aboutir au même aspect morphologique. Du phénomène des ragocytes on peut rapprocher les dépôts d'immuns complexes dans le tissu synovial.

E - Dépôts d'immuns complexes dans le tissu synovial :

Les 2 types de complexes $\text{IgG-IgG}_{\text{FR}}\text{-C}$ et $\text{IgG-IgG}_{\text{FR}}\text{-IgM}$ dont nous avons parlé plus haut peuvent être phagocytés par les polynucléaires du liquide articulaire et par les cellules bordantes de la synoviale. Kinsella, Baum et Ziff (101) ont étudié la phagocytose de ces complexes par les cellules bordantes. Ils reconnaissent 3 types de cellules :

- Cellules A : cellules phagocytaires,
- Cellules B : cellules aux fonctions de synthèse, responsables de la production d'acide hyaluronique,
- Cellules C : rôle mixte de phagocytose et de synthèse, ce type de cellules prédomine dans la synoviale rhumatoïde.

Degott (51) par des études en immunofluorescence observe dans la synoviale rhumatoïde des dépôts d'immunoglobulines dans les cellules de l'infiltrat inflammatoire appartenant aux 3 classes : IgA, IgG, IgM/ Dans l'interstitium, il retrouve une prépondérance de fluorescence avec le sérum anti-IgG. La fluorescence dans les cellules de la couche bordante est très inconstante alors qu'elle y est importante pour Kinsella et coll. (101) qui montrent la présence dans les cellules A et C de PR séro négatives d'IgG et des fractions C2 et C3 du complément. Dans les cellules de PR séropositives la présence d'IgG, d'IgM et C3. Ainsi dans les 2 cas on retrouve des complexes $\text{IgG-IgG}_{\text{FR}}\text{-C}$.

Dans le cas des PR séro positives ce complexe se combinerait en plus au facteur rhumatoïde IgM qui est phagocyté en une inclusion. Hurd, Lo Spalluto

et Ziff (93) ont constaté que l'abondance de ces inclusions phagocytés par les polynucléaires était directement liée au taux de facteur rhumatoïde dans le liquide synovial, aucune phagocytose n'ayant lieu pour W.R. inférieur à 1/16. Ces auteurs ont, dans une autre expérience, ajouté du FR-IgM à du liquide articulaire séro négatif en présence de polynucléaires normaux. Ils ont constaté la formation de ragocytes. Ceci ne se reproduisait pas en ajoutant des IgM issus de maladie de Waldenström. Ainsi ces auteurs en déduisent :

- 1 - que les complexes $\text{IgG} - \text{IgG}_{\text{FR}} - \text{C}$ sont présents dans le liquide synovial;
- 2 - que ces complexes précipitent sous une forme insoluble en présence d' IgM_{FR} et seront alors phagocytés pour former des inclusions.

Action de ces inclusions sur les enzymes lysozomiaux :

Les lysozomes existant dans les cellules bordantes de la synoviale et dans les polynucléaires entrent en contact avec les vésicules de phagocytose et remplissent celles-ci de leur contenu (Hirsh et Cohn) les enzymes diffusent alors dans la cellule entraînant sa mort. Une partie du contenu lysozomial sort de la cellule : enzymes lysozomiaux contenu dans le liquide articulaire.

De Duve (50) en 1954 a montré le rôle capital de ces lysozomes dans l'inflammation. Ces granulations sont chargées des fonctions de digestion cellulaire. On les trouve surtout dans les cellules aux fonctions cataboliques : ostéoclastes, polynucléaires. Elles contiennent 2 ordres de constituants :

- enzymes protéolytiques actifs à pH acide phosphatases acides et protéases,
- protéines basiques douées de propriétés hallogènes qui agiraient sur les mastocytes en libérant leur contenu,

Les lysozomes agissent à plusieurs niveaux de l'inflammation :

- par des substances phagogènes action par l'intermédiaire des mastocytes,

- libération d'enzymes protéolytiques qui peuvent venir activer le système kininogène-kinine,
- dégradation des tissus entraînant la libération sur place et notamment dans la cavité articulaire de substances qui peuvent à leur tour :
 - . libérer le facteur de Hageman et donc produire la libération de kinine,
 - . ou bien être phagocytés et entretenir à leur tour la mise en jeu du système lysozomial.

L'existence de cette série de réactions en chaîne dans l'entretien de la chronicité de l'inflammation justifié les tentatives thérapeutiques actuelles visant à supprimer la source de l'inflammation articulaire : synovectomies chirurgicales et radioactives.

2 - Perturbations de l'immunité cellulaire :

A - Histologie synoviale :

La synoviale rhumatoïde est infiltrée d'une profusion de lymphocytes et de plasmocytes (cellules immunologiquement compétentes). Ces infiltrats peuvent par endroit s'organiser en nodules à centre clair ressemblant aux centres germinalifs des ganglions. De même les ganglions eux mêmes sont le siège d'une hyperplasie folliculaire identique à celle que l'on peut observer à la suite d'une immunisation.

G. Kaplan (99) a montré que les lésions de la synovite rhumatoïde sont voisines des synovites expérimentales obtenues par des mécanismes immunologiques. Cependant ces mêmes auteurs notent un aspect identique de l'inflammation synoviale quelles que soient les modalités expérimentales, ils en déduisent que les enzymes lysozomiaux seraient le point commun de toutes les inflammations synoviales.

Dans la synovite rhumatoïde des petits lymphocytes peuvent former des nodules périvasculaires dans la couche profonde de la synoviale. Dans ces nodules,

des transformations lymphoblastiques sont souvent observées (Ziff, 199). Le pourcentage des cellules blastiques dont les principaux infiltrats, est selon Kabayashi et Ziff aux environs de 4,6 % de la population lymphocytaire. Comme nous le reverrons la transformation lymphoblastique résulte d'une stimulation antigénique des lymphocytes T, celle-ci entraînant la libération de substances caractéristiques de l'hypersensibilité retardée. Parmi ces substances se trouve le facteur d'inhibition de la migration des macrophages MIF

Stastny et Ziff (184) ont mis en évidence la présence d'une substance MIF like dans le liquide synovial et la synthèse de celui-ci par la synoviale. Il semble que l'inhibition de la migration du macrophage jeune joue un rôle important dans l'inflammation chronique de la synovite rhumatoïde. Trois autres substances au moins ont été caractérisées biologiquement : l'une a une activité inflammatoire qui se manifeste par une augmentation de la perméabilité vasculaire, la seconde stimule de façon non spécifique la transformation blastique des petits lymphocytes et la dernière a des activités cytopathiques sur les cellules en culture.

Des études en immunofluorescence faites entre autres par Tursi et coll. (191) ont montré la présence d'IgG-FR dans les membranes synoviales de PR séro positives et d'IgG-beta 1 C dans les synoviales de sujets séro positifs et séro négatifs. Ces inclusions sont extra cellulaires et intra cytoplasmiques dans les cellules phagocytaires.

Munthe et coll. (127) aboutissent à la même constatation; ils retrouvent ces mêmes complexes dans le liquide synovial, les ragocytes, les membranes des cellules synoviales, de plus ils pensent que ces complexes seraient formés localement. Ces auteurs notent également la présence de complexes IgG-FR masqués dans les membranes en quantités d'autant plus importantes que les articulations sont plus sévèrement atteintes.

B - Test de migration des leucocytes en présence d'antigènes variés :

Rich et Lewis en 1932 (153) ont mis en évidence l'inhibition de la migration de leucocytes de cobayes sensibilisés à la tuberculine lorsqu'ils sont mis en présence de tuberculine purifiée PPD. Ils proposaient ainsi un nouveau moyen d'explorer l'hypersensibilité retardée in vitro.

Depuis de nombreux auteurs ont utilisé cette propriété en l'appliquant à la PR pour montrer des perturbations de l'immunité cellulaire. Parmi les travaux les plus récents citons ceux de Serre et coll. (174) qui ont étudié l'immunité cellulaire par le TML en présence d'IgG normale et pure et ont constaté une inhibition de la migration constante dans la PR alors que dans les groupes témoins, ils n'ont jamais constaté d'inhibition significative de la migration. Ils en déduisent une immunité à médiation cellulaire vis-à-vis des IgG normales et pures lors de la PR. Rothenberger (161) constate également une inhibition statistiquement significative de la migration des leucocytes en présence d'agrégats de gamma globulines humaines. Fröland et Gaarder (72) font des observations très proches avec des IgG natives ou dénaturées. Eibl (64) et Weisbart (195) arrivent également aux mêmes conclusions. Serre (175) a fait cette étude avec d'autres immunoglobulines purifiées des IgA et des IgM mais ne retrouve pas les mêmes résultats qu'avec les IgG. Or le facteur rhumatoïde qu'il soit de type IgM, IgA ou IgG est toujours anti IgG, il y aurait donc une certaine similitude entre ces résultats et la détection des gammaglobulines de lapin par les lymphocytes formant des rosettes, toutefois cet auteur ne retrouve pas de correspondance entre le niveau de signification de l'index et le taux des RR. Il a également montré que l'immunité cellulaire à IgG est due aux seules lymphocytes : le sérum antilymphocytaire qui inhibe électivement les lymphocytes T supprime dans la TML la réponse spécifique aux IgG. De plus l'adjonction de lymphocytes de PR sensibilisés aux IgG à une population leucocytaire de sujets normaux non sensibles, provoque l'inhibition de la migration de ces cellules. Dans la PR les cellules thymodépendantes réagissent donc contre l'immunoglobuline G qu'elles reconnaissent de façon anormale.

Rothemberg et Thiele (160) ont également observé une réponse positive de ce test vis à vis de synoviales de la PR.

Alcalay en 1972 (1) montre une hypersensibilité de type retardée vis à vis d'extraits aqueux de la synoviale par le MML dans 60 % des cas de PR, pour des PR aussi bien séropositives que séronégatives.

La réponse est identique vis à vis de la synoviale saine et de la synoviale rhumatoïde, il ne note aucune corrélation avec les caractères cliniques, radiologiques, biologiques ou histologiques de la PR ni avec le TTL en présence de PHA. Enfin le traitement n'a aucune influence sur ce test. Selon ce même auteur, quelques points restent obscurs : la positivité de ce test dans la PR avec d'autres extraits : péricardique et hépatique, la discordance de ces résultats avec d'autres tests d'hypersensibilité retardée : tests cutanés et TTL et la positivité du test dans des affections non immunes : goutte, CCA,... 37 % des cas.

Bacon et coll. (11) en 1973 montrent également que les sujets porteurs de PR présentent des perturbations de l'immunité cellulaire vis à vis d'antigènes présents dans la synoviale rhumatoïde mais non vis à vis d'antigènes présents dans les synoviales de rhumatismes psoriasiques ou d'ostéoarthrites. Les PR réagissent avec des antigènes synoviaux homologues et hétérologues. Tous les auteurs se heurtent sur la nature de cet antigène synovial. Bacon pense qu'il s'agirait de fractions de cellules altérées ou de particules virales ou d'autres substances contenues dans les membranes cellulaires.

Des études par le TML ont également été pratiquées en présence d'antigènes non spécifiques : Serre (174) a utilisé l'ADN et des extraits de thymus de veau et n'a pas constaté ni observé de différence dans les réponses avec les témoins. La tuberculine PPD a également été employée, il retrouve une inhibition significative dans 18 cas et non significative dans 16 cas. Ces résultats étant corrélés avec ceux des intra dermo réactions à la tuberculine.

C - Tests cutanés spécifiques :

Conjointement aux tests de migration des leucocytes et aux tests de transformation lymphoblastique, les auteurs qui ont exploré l'immunité cellulaire des polyarthrites rhumatoïdes ont étudié les réactions cutanées de ces sujets à divers antigènes supposés incriminés dans la genèse de la PR. Ces tests cutanés constituent actuellement le test de référence en matière d'hypersensibilité retardée.

Landsbury (105) a étudié la réaction cutanée d'injection de substances extraites du liquide articulaire, de la synoviale et de nodules rhumatoïdes dans 20 cas de PR. Dans aucun cas il n'a noté de réponse positive alors que l'injection d'extraits de E. coli a montré une réponse modérée dans le groupe de malades et le groupe de témoins. Azoury (8) a pratiqué ces tests en présence de nucléoprotéines extraites de thymus de veau, d'histones et de DNA, sur 41 % des cas contrastant avec la SLE ou les réactions sont plus forte dans 80 % des cas pour les nucléoprotéines et les histones et 50 % des cas avec le DNA. Ryckewaert (165) note une absence constante de réactions cutanées à l'égard de l'ADN chez les polyarthrites et les témoins alors que Azoury trouvait des réactions plus intenses que celles des témoins. Ryckewaert explique cette discordance par une trop forte dilution de l'ADN dans son expérience.

Les travaux les plus concluants sont certainement ceux qui ont été pratiqués avec des IgG. Runge et coll. (163) n'avaient observé aucune réaction d'hypersensibilité retardée vis à vis d'IgG autologues naturels ou dénaturés. Chamberlain (36) avait noté aussi bien chez les témoins que chez ces sujets atteints de PR une réaction cutanée rapide après injection d' IgG autologues, la dénaturation de ces IgG augmentant la réaction dans les deux groupes. Lermisiaux (110) obtient au contraire une réponse cutanée tardive avec des gamma globulines isologues plus fréquente que chez les témoins et qui diminue après dénaturation.

Peltier (136) plus récemment a repris ces travaux et a montré que la plupart des sujets présentant une PR séro positive ou séro négative réagissent vis à vis d'IgG homologues alors qu'aucun d'entre eux ne réagit avec ses propres IgG, le chauffage des préparations d'IgG diminue la réactivité des polyarthritiques vis à vis des IgG homologues. Cependant cet auteur pense qu'il ne s'agit pas d'une réaction d'hypersensibilité retardée, la réaction étant précoce (max à la 12e heure). Les préparations IgG injectées pourraient contenir un antigène qui trouverait l'anticorps correspondant chez le receveur, il s'agirait alors d'une réaction comparable aux phénomènes d'Arthus où les préparations d'IgG pourraient contenir un anticorps qui trouverait l'antigène correspondant dans la peau du receveur, il s'agirait alors d'une réaction ressemblant à la vascularite de Forssman localisée.

D'autre part, des travaux récents auraient montré que les IgG isolées à partir de liquides synoviaux de polyarthrites rhumatoïdes entraîneraient une réponse cutanée positive quand on les injecte par voie intradermique au malade lui-même (injection autologue) Peltier et coll. (136).

D - Test de transformation lymphoblastique en présence d'antigènes variés :

La transformation du lymphocyte en lymphoblaste en présence d'antigène non spécifiques ou spécifiques constitue également un moyen d'étudier l'immunité retardée. Nous reviendrons ultérieurement sur le principe de cette méthode pour nous intéresser dans l'instant aux résultats obtenus en présence d'antigènes spécifiques. Divers antigènes ont été employés :

Récemment Crouzet et coll. (44) ont étudié la transformation blastique en présence de gammaglobulines dans la PR. 2 types de gamma globulines avaient été utilisés : gamma globulines humaines de l'Institut Pasteur servant à la réaction de Waaler Rose. Sur un total de 21 test, ces auteurs n'ont jamais obtenu de transformation lymphoblastique. D'autres auteurs : Kacaki (95) a fait la même constatation avec des gamma globulines humaines, de même que Runge (163)

avec des IgG autologues dénaturées ou non. Dorner (60) a trouvé 7 fois sur 10 PR une transformation de 10 à 35 % avec des IgG autologues tandis que 5 sur 10 avaient une transformation de 10 à 27 % avec des IgM.

D'autres auteurs ont utilisé du liquide synovial au lieu des gamma globulines. Lycette (115) obtient des positivités avec des liquides non rhumatoïdes. Moens (122) n'en obtient aucune. Kinsella (102) obtient des réactions positives avec des liquides autologues. Reissert (148) a utilisé l'ADN et n'a obtenu que 3 réponses positives sur 8 malades dont 1'un d'eux avait des cellules LE.

Crouzet (43) avec la même technique n'obtient que deux réponses positives sur 20. Cette fréquence de positivité est du même ordre de grandeur que celle des cellules LE ou des anticorps antinucléaires à titre élevé. Cependant la négativité constante des résultats chez les témoins souligne le caractère pathologique de ces constatations et pose la question des formes frontières du lupus et de la PR. Crouzet ne trouve aucune corrélation entre le TTL en présence d'ADN, et le taux d'anticorps. Un certain nombre de points reste donc obscurs sur la signification précise de ces anomalies.

Les résultats de ces TTL en présence d'antigènes variés sont donc assez contradictoires. La contradiction persiste lorsqu'on les compare avec les autres tests immunologiques. Crouzet relève ces discordances : les tests cutanés en présence d'IgG autologues pratiqués par Runge (163) sont négatifs ainsi que pour Chamberlain (36). Lermisiaux (110) observe des réactions positives plus fréquentes avec des gamma globulines humaines que chez les témoins. Peltier (136) également avec des IgG autologues. La contradiction est retrouvée également avec le TML où tous les auteurs : Serre (175) Fröland et Gaarder (72), Weisbart (195) trouvent une inhibition constante de la migration dans la PR.

La négativité du TTL en présence de gamma globulines ou le liquide articulaire serait liée à la technique elle même : présence dans le plasma de facteur inhibiteur de la blastogénèse (lorsque les lymphocytes sont lavées les

résultats deviennent positifs) ou mode de dénaturation altérant certains déterminants antigéniques.

Ces tests n'apportent donc pas la preuve d'une immunité cellulaire à l'égard des protéines dénaturées dans la PR.

oOo

II - METHODES D'EXPLORATION DE L'IMMUNITE CELLULAIRE

I - TEST DE MIGRATION DES LEUCOCYTES

1 - Historique :

Rich et Lewis en 1932 montrent que l'addition de tuberculine purifiée à des explants de rate et de leucocytes de cobaye, cobaye sensibilisés à la tuberculine inhibe la migration des cellules.

George et Vaughan (74) mettent ensuite au point la technique de migration en tube capillaires.

En 1966, Bloown et Bennet (21) distinguent le rôle des lymphocytes et des macrophages. Ils constatent que les lymphocytes seuls ne migrent pas, alors que les macrophages migrent en présence ou en l'absence d'antigène. Un mélange dans un tube capillaire de macrophages sensibilisés ou non et de lymphocytes sensibilisés en présence d'un milieu nutritif contenant l'antigène inhibe la migration des macrophages. Cette inhibition peut également être obtenue par le surnageant des cultures de lymphocytes sensibilisés, le médiateur est donc soluble.

Mais l'inhibition ne peut être obtenue par le surnageant d'une culture de lymphocytes normaux ou en l'absence de l'antigène dans la culture de lymphocytes, ni par l'addition de l'antigène au surnageant après élimination des lymphocytes.

Les macrophages sont donc des cellules cibles.

En 1969, Rauch et Ferraresi (145) ont appliqué ces résultats à l'étude de l'encéphalomyélite allergique.

La technique adoptée par la majorité des auteurs et qui reste en vigueur est celle de Sosorg et Bendixen (14) mise au point en 1967 utilisant des

leucocytes du sang périphérique sensibilisés.

2 - Interprétation :

a - de T.M.M.

Pour différents auteurs dont Eisen le test d'inhibition de la migration des macrophages est en corrélation étroite avec l'hypersensibilité retardée.

Il existe une étroite corrélation avec les réactions cutanées positives vis à vis de l'antigène considéré.

Elle est indépendante de la présence d'anticorps circulants. Rocklin, Rosen et David (155) ont montré qu'on pouvait obtenir une inhibition de la migration des macrophages chez des sujets agammaglobulinémiques mais Rocklin précise également qu'elle est impossible dans le syndrome de Di Georges chez des sujets rendus tolérants (Borel).

La réaction est impossible si le sujet n'a pas été sensibilisé à l'antigène donné et l'inhibition ne se produit qu'avec l'antigène considéré, il existe une très grande spécificité de l'antigène, et le mélange de 2 populations allogéniques ne produit pas d'inhibition (Al Askari (3), Muller, Berat (126) alors qu'elle induit la transformation blastique.

Deux populations cellulaires sont nécessaires à la réaction : des lymphocytes sensibilisés qui doivent être vivants. Rocklin précise qu'il s'agit de lymphocytes thymodépendants, des macrophages qui sont les cellules effectrices qui ne doivent pas être sensibilisés. Cependant la présence de lymphocytes n'est pas indispensable à la réaction elle même: le surnageant d'une culture de lymphocytes sensibilisés inhibe la migration. Il existe donc un facteur soluble responsable que Bloom et Bennet (21) appellent "migration inhibitory factor" (MIF). Cette substance est sécrétée activement par le lymphocyte vivant et dont l'intégrité de sa membrane

est indispensable. Bloom a montré qu'il devait y avoir fixation de l'antigène sur la membrane du lymphocyte pendant une heure.

- Nature du MIF (étudié par Bloom et Bennet, (21), David et Renold (49)

Il s'agit d'une glycoprotéine acide qui apparaît à la 6e heure de contact entre lymphocytes et antigène et qui serait spécifique d'un antigène (Ames et Lachman)(7) sans être spécifique d'une espèce.

- Mode d'action :

On sait que des complexes Ag Ac peuvent également inhiber fortement la migration cellulaire (Spitler, Huter et Fudenberg(181)). Cependant le MIF ne se comporte pas comme un anticorps et son mode d'action sur les cellules cibles est non spécifiques.

b - du TML

L'identité du mécanisme de l'inhibition de la migration des leucocytes : n'est prouvée en particulier le facteur soluble n'a pas été isolé, on ne peut donc affirmer qu'il s'agit du MIF.

En 1969, Soborg a montré que des leucocytes sensibilisés mise en présence de l'antigène sécrèteraient un facteur inhibant la migration des leucocytes non sensibilisés.

Stastny et Ziff (184) remettent en question le rôle du lymphocyte en précisant que le facteur serait uniquement sécrété par les polynucléaires qui parviennent plus tôt dans les foyers inflammatoires.

3 - Valeur du T.M.M.

Les expériences récentes de Borel et ont montré que des animaux rendus tolérants ou partiellement tolérants capables de produire des anticorps circulants mais dépourvus d'immunité cellulaire étaient incapables de produire le MIF.

La corrélation du TML et des réactions cutanées a été montrée en 1968, par Soborg pour *Brucella abortus*, elle est moins évidente pour la tuberculine (Rosemberg, 1970).

L'inhibition de la migration dépend de la concentration de l'antigène dans le milieu et du degré d'hypersensibilité du sujet (Soborg). Lorsque l'hypersensibilité est forte l'inhibition de la migration est importante quelle que soit la concentration de l'antigène. Lorsqu'elle est faible l'inhibition de la migration diminue avec de fortes doses d'antigène alors qu'elle augmente avec de faibles doses.

Cette réaction est transférable (Just, Landsteiner et Chare [106] de donneurs sensibilisés à des receveurs non sensibilisés par l'intermédiaire de cellules lymphoïdes vivantes. David (49) a constaté que l'addition seulement de quelques cellules sensibilisées à une population de cellules non sensibilisées provoquait l'inhibition in vitro de la migration au même titre qu'une population entière. Le transfert de 2,5 % de cellules sensibilisées suffit à produire la réaction.

Il s'agit donc d'un bon test d'exploration de l'immunité à médiation cellulaire. Toutefois, l'inhibition de la migration peut être bien due à la sécrétion du MIF et donc être spécifique de l'antigène, mais également être non spécifique liée à la présence d'immuns complexes ou d'anticorps cytophiles fixés sur les monocytes.

4 - Applications :

a) - Hypersensibilité retardée de nature infectieuse :

Couplée aux réactions cutanées il permet dans un certain nombre de cas de révéler une hypersensibilité vis à vis de germes variés : tuberculose (étude princeps) brucellose, oreillons, streptococcies.

b) - Affections auto immunes :

En corrélation avec les autres tests, il contribue à une meilleure compréhension de la pathogénie de ces affections :

- encéphalomyélite expérimentale : TML en présence de tissu cérébral (David et Pattersen)
- sclérose en plaque (Bartfeld et Atoynatan) en présence de tissu cérébral également,
- polyradiculonévrites (Castaigne, Berthaux (33) en présence d'homogénat de nerf périphérique humain,
- thyroïdite d'Hashimoto (Moulias, (124) avec des extraits thyroïdiens,
- syndrome de Sjogren (Soborg) extraits de glande parotide,
- glomérulonéphrites, maladie d'Addison, Maladie de Biermer, Lupus érythémateux disséminé (Moulias, et Goust (123),) en présence d'ADN polymérisé de poisson ou de veau,
- syndromes néphrotiques.

c) - Dans les phénomènes d'immunité de greffe

Dans les phénomènes de rejet, le greffon devient antigénique.

d) - Dans les tumeurs :

où la tumeur se comporte comme un greffon et devient antigénique.

e) - Dans les déficits immunitaires :

où le test contribue à l'étude du potentiel immunitaire.

f) - Dans les traitements immunodépresseurs :

Il permet comme les autres tests que nous avons utilisés de surveiller la déplétion thérapeutique de l'immunité, et d'étudier la corrélation entre immunodépression et efficacité thérapeutique ou tolérance de greffons. Toutefois le parallélisme entre les différents tests n'est pas constants aussi Vincent (72) signale chez des malades traités par azathioprine une baisse de production de

MIF alors que la transformation blastique persiste.

5 - Technique :

Une suspension de sang veineux contenant des cellules mononucléées et polynucléaires est placée dans des tubes capillaires. Ces tubes sont collés dans des cupules d'une plaque de plastique transparent. Ces cupules sont remplies de milieu Eagle additionnée ou non d'antigène. Les tubes et les antigènes sont distribués dans la plaque selon un plan factoriel. Chaque groupe étudié comporte des concentrations différentes d'antigènes et de témoins, chaque combinaison est réalisée 4 fois. Au bout de 24 heures on mesure les surfaces de migration et on calcule l'index de migration IM.

$$IM = \frac{\text{Surface de migration avec Ag}}{\text{surface de migration sans Ag}} \times 100$$

Les résultats sont traités statistiquement par analyse de variance appliquée aux plans factoriels et par comparaison orthogonale. Ceci permet de définir pour chaque manipulation le degré de signification de l'index de migration.

II - TEST DE TRANSFORMATION LYMPHOBLASTIQUE

1 - Introduction - Historique :

Le lymphocyte est la cellule de base de l'immunité. Cette immunité se développe au cours de la vie embryonnaire. Les cellules souches lymphocytaires médullaires migrent dans le compartiment périphérique par 2 voies selon l'organe lymphoïde qu'elles traversent. La voie T qui passe par le thymus et où la cellule acquiert, durant un court séjour, sous l'effet peut être de la thymosine, hormone récemment découverte, une longue durée de vie et une immunocompétence, c'est-à-dire la capacité de réagir à une stimulation antigénique. Cette lignée cellulaire est responsable de l'immunité cellulaire. La voie B ou voie M est la voie médul-

laire, équivalent de la voie passant par la bourse de Fabricius chez les animaux. Ici la cellule lymphoïde médullaire acquiert les capacités de transformation en plasmocytes et de synthèse en anticorps, elle est donc le support à l'immunité humorale. Dans le compartiment périphérique : rate, ganglions, plaques de Peyer et autres tissus lymphoïdes constitués ou diffus, et les lymphocytes circulants, les cellules des voies T et M sont mêlées et non reconnaissables. Ces deux lignées sont en réalité très liées et coopèrent étroitement aux réactions de défense. Les travaux de Miller (120) par des marquages isotopique ont montré que les cellules thymiques pouvaient réagir à certains antigènes en se multipliant pour produire une famille de cellules qui s'ajoutent au pool des petits lymphocytes circulants. Nowell (132) en 1960 a mis le premier en évidence cette multiplication de lymphocytes en mettant des cellules en suspension dans un milieu additionné d'extraits de grains de haricot. Ce phénomène a fait alors l'objet de nombreuses études. En 1969, Kerber (100) a étudié la transformation blastique des lymphocytes :

- Origine des cellules transformées :

Seule les petits lymphocytes d'origine thymique seraient transformés ainsi dans le syndrome de Di George et les animaux thymectomisés, la transformation blastique est très déprimée alors que la bursectomie chez les oiseaux est sans effet.

L'injection de lymphocytes marqués chez des animaux thymectomisés montre que seuls ces lymphocytes se transforment.

Cependant des travaux plus récents Vischer (1971), et Philipps et Roitt (1973, 139) sembleraient montrer par des expériences d'incorporation de thymidine tritiée que les B lymphocytes humains répondraient également à la phytohémagglutinine dans des cultures conventionnelles.

2 - Modifications morphologiques du lymphocyte - Microscopie optique :

Après coloration au May-Grünwald-Giemsa, le lymphocyte se présente comme une grande cellule de 20 à 30 μ de diamètre au cytoplasme homogène, forte-

ment basophile, séparé du noyau par une bande claire et parsemée de nombreuses vacuoles claires. Le noyau est gros, arrondi avec une chromatine homogène et des nucléoles. Ces cellules sont souvent agglomérées en amas plus nombreux à la périphérie des frottis, quelques unes sont en mitose, le nombre de lymphoblastes en mitose ne dépasse pas 3 %.

Des formations de rosettes sont parfois observées dont le centre est occupé par une cellule phagocytaire entourée de petits lymphocytes en voie de transformation.

L'étude du phénomène est limitée par les difficultés d'interprétation : tous les intermédiaires existent entre le lymphocyte normal et le lymphoblaste et il est difficile de dire à partir de quel stade on peut parler de lymphoblastes et cellules macrophagiques n'est pas toujours aisée.

- Microscopie électronique :

Le lymphoblaste est une grande cellule dont le noyau et le cytoplasme ont subi une augmentation proportionnelle. La chromatine nucléaire apparaît tantôt fine, tantôt condensée en mottes épaisses à la périphérie. Le noyau contient un ou plusieurs nucléoles. Le cytoplasme se caractérise par la richesse en particules ribosomiques : 10^5 à 10^6 par cellule libre disposées en rosettes, en chaînettes ou en agrégats irréguliers, et apparaissant sous forme de petites vésicules ou de sacs lamellaires aplatis. Il renferme également des mitochondries cylindriques ou ovoïdes en nombre variable. L'appareil de Golgi est bien développé se présentant sous forme de vésicule à surface lisse, de sac aplati souvent localisé contre la membrane nucléaire. Un caractère particulier au lymphoblaste est l'existence de corps électroniquement opaques présents en grand nombre, ronds, ovoïdes ou parfois étalés et irréguliers, correspondant par leur taille ou leur forme aux vacuoles claires visibles au microscope optique et semblent représenter les lysosomes.

- Méthodes cytochimiques :

Elles permettent une meilleure distinction entre lymphocytes macrophages et lymphoblastes.

La richesse en protéines est appréciée par coloration au bromophénol bleu et semble en rapport avec la richesse en ribosomes et l'augmentation de la deshydrogénase glutamique; elle croît parallèlement à l'importance de la transformation du lymphocyte, ces acides nucléiques sont colorés pour le méthylgreen pyrosine. Le noyau et les cytoplasmes du lymphoblaste sont fortement colorés, le noyau plus que le cytoplasme la teneur en glycogène est appréciée par le P.A.S. on constate une disparition progressive du glycogène pendant la transformation du petit lymphocyte. Les lipides colorés par le noir Soudan B et le Fettrot sont absents dans les lymphoblastes et présents dans les macrophages.

- Explorations isotopiques et autoradiographiques :

L'incorporation de thymidine tritiée dans l'ADN et de l'uridine tritiée ou adénosine tritiée dans l'ARN et de la leucine tritiée dans les protéines, elles permettent une mesure précise des synthèses parallèles à la transformation lymphoblastique : la synthèse d'ARN est précédée de celle de la protéine, suivie successivement de la transformation cytologique de la synthèse de l'ADN après la 24e heure et de la mitose. Par auto radiographie en microscopie électronique, on observe la localisation de l'ADN sous forme de grains de 2 types : ramassé à la périphérie et lié à la chromatine condensée marginale ou ce qui est plus rare, dispersé dans l'ensemble du nucléoplasme à l'exception des nucléoles. L'ARN apparaît surtout dans les nucléoles 5 à 30 minutes après le début de la stimulation et dans la partie riche en ribosomes mais libres d'organites du cytoplasme après 30 minutes.

- Etude enzymologique :

Par les méthodes de l'azodye et histochimique de Gomori, elles montrent une richesse plus grande en phosphatases acides et des lymphoblastes et surtout

des macrophages comparativement aux lymphocytes, l'absence d'estérase non spécifique dans les lymphoblastes, les phosphorylases sont également absents. Les cinq nucléotidases sont présents dans le lymphoblaste et absents dans le lymphocyte.

Les lymphoblastes contiennent davantage de deshydrogénases que les lymphocytes.

3 - Nature des facteurs mitogéniques :

On en distingue 2 types : les mitogènes spécifiques et les mitogènes non spécifiques. Le mode d'action est le résultat de la transformation diffère dans chacun des 2 cas.

- Mitogènes non spécifiques :

La streptolysine S induit la transformation sur un mode non spécifique mais les réponses sont plus importantes si les cellules proviennent de sujets qui ont présenté des injections streptococciques ou des maladies rhumatismales non évolutives, en cas de maladie rhumatismale évolutive il existerait une période de quelques semaines pendant laquelle leurs cellules sont incapables d'être activées par la Streptolysine S "in vitro" (Hirschhorn (90)). La streptolysine O n'a pas cet effet de stimulation.

Certains facteurs physiques entraînent une transformation blastique notamment l'exposition à 40°C pendant une heure ou les ultrasons (Stodolnik - Baranska).

Des agents chimiques en particulier deux enzymes : la trypsine et la chymotrypsine sont doués d'un pouvoir mitogénique sur les lymphocytes mais cette action est moindre et retardée par rapport à celle obtenue avec la phytohémagglutinine.

Parmi les substances végétales, la phytohémagglutinine PHA est de loin la plus importante.

- Nature de la PHA

C'est une substance extraite de haricot ordinaire (*phaseolus vulgaris*) diverses légumineuses telles que la fève et le fero grec en renferment. C'est une muoprotéine contenant 138 ug d'azote par milligramme constituée essentiellement d'acide aspartique, de sérine, isoleucine, thréonine et arginine.

Elle est pauvre en amino acides souffrés. Les composants glucidiques sont le mannitol essentiellement et glucosamine, galactose, l'arabinose, xylose et fucose à des taux variables.

L'électrophorèse sur gel de polyacrylamide révèle une bande principale et 13 bandes mineures. L'immunoélectrophorèse individualise 8 arcs de précipitation. Et la chromatographie montre quatre groupes de taches. La PHA est donc dans la composition chimique une substance hétérogène constituée de plusieurs fractions.

-Propriétés physiques :

C'est une substance stable, elle est détruite à 100°C. Son poids moléculaire est de 132.000. Biologiquement elle présente 3 fractions : hémagglutinine, leucoagglutinine (inhibée par l'EDTA) et la leucostimuline à l'origine de l'activité mitogénique. Si l'on considère que la PHA comporte une fraction protéique et une fraction polysaccharidique, il semble que ce soit dans la fraction protéique que résident les propriétés agglutinante et mitogénique. Selon Kindahl, Kiessling (113) la PHA doit être au moins dimérisé pour induire la transformation lymphoblastique, le monomère obtenu par dissociation acide ne gardant que le pouvoir leuco agglutinant.

In vivo le PHA se comporte comme une substance antigénique entraînant une augmentation de taille des centres germinaux des tissus lymphoïdes, suscitant l'apparition de lymphoblastes au sein de leurs centres germinaux. Elle déclenche la formation d'AC circulants dans le plasma dont le pic apparaît chez l'homme entre 14 et 17 jours après l'injection de PHA.

In vitro c'est la substance qui possède le plus haut "pouvoir antigénique" et lymphostimulant. Des lymphocytes cultivés en présence de PHA se transforment en lymphoblastes au bout de 24 heures pour atteindre en 72 heures un taux de 70%.

"Pokeweed mitogène" ou *phytolacca americana* ou phytolaque est également une substance végétale stimulant sur un mode non spécifique les lymphocytes, il est moins agglutinant que la PHA mais son pouvoir leucostimulant est moindre également.

- Mitogènes spécifiques :

Ils agissent sur des lymphocytes déjà sensibilisés, diverses substances peuvent là aussi être en cause.

- exogènes : agents microbiens, viraux ou parasitaires : streptolysines toxines staphylocoïques, antigène Bedsonien, bilharzies, hydatides, candida albicans, phyties, aspergillus constituant autant de méthodes pour l'exploration des allergies.

substances chimiques :

- médicamenteuses : tous les médicaments peuvent être en cause d'autant plus qu'ils sont plus allergisants,

- alimentaires permettant aussi la détection des allergies.

- endogènes : auto antigènes :

Ce sont les extraits tissulaires : thyroglobulines, DNA, facteur intrinsèque, extraits synoviaux, gammaglobulines, facteur rhumatoïde ouvrant autant de voies pour l'étude des maladies auto immunes. Certains auteurs (Bloch - Stacher et Uhr (20) ont montré que les complexes antigènes anticorps sont capables d'induire la transformation de lymphocytes même non sensibilisés.

Benezra et Davies (15) ont montré que la présence d'anticorps conventionnels pouvait également entraîner une transformation blastique du lymphocyte. Ces divers antigènes peuvent être responsable d'une :

1 - hypersensibilité retardée, ils induisent alors la transformation blastique à la condition d'un contact sensibilisant antérieur (sauf dans le cas des complexes antigène anticorps cités).

2 - Hypersensibilité humorale (Halpern et Ky (83)).

La transformation blastique des lymphocytes en présence de PHA coïnciderait alors avec la sécrétion des anticorps spécifiques : facteur rhumatoïde dans la polyarthrite rhumatoïde, anticorps antithyroïdiens dans la thyroïdite de Hashimoto, paraprotéine dans les maladies de Kahler et de Waldenström. Cette sécrétion n'existe pas cependant dans les hypogammaglobulinémies. Halpern et Ky ont observé des taux de transformation significatifs au cours d'allergies médicamenteuses de type Humoral lorsque les lymphocytes sensibilisées sont mis en présence de l'antigène. Selon Halpern (83) et Kachman seule, l'allergie de type réaginique IgE positive le test.

3 - La culture mixte de lymphocytes réalise un type de réaction différent : en mélangeant en quantité égale des lymphocytes provenant de 2 individus, on observe au bout de 24 heures de culture l'apparition de lymphoblastes identiques à ceux qui sont observés en présence de phytohémagglutinine, le nombre de ces cellules augmentent les jours suivants pour présenter un maximum qui se situe au 7^e ou 8^e jour. La réaction de culture mixte de lymphocytes est d'autant plus grande qu'on se trouve en présence de sujets dont l'histocompatibilité est plus éloignée : ainsi les cellules de deux jumeaux homozygotes ne se transforment pas quand elles sont inchangées en culture. Bain, Lowenstein et Mac Lean (12) par incorporation de thymidine tritiée et auto radiographie ont montré que la réaction diminuait avec des lymphocytes de sujets apparentés et augmentait avec des lymphocytes d'individus sans lien de parenté : cette réaction présente donc un intérêt considérable pour l'étude d'histocompatibilité de greffe.

4 - Mécanisme de la blastogénèse :

1 - Stimulation non spécifique :

L'exemple type est la stimulation par la phytohémagglutinine. Il ne s'agit pas en fait d'une réaction immunologique :

- elle recrute 80 à 90 % des petits lymphocytes circulants,
- la réaction est identique avec :
 - . des lymphocytes jamais sensibilisés (embryon, nouveau-né)
 - . des lymphocytes sensibilisés,
 - . des lymphocytes rendus tolérants,
- l'action de la PHA est maximale en 72 heures contrairement aux antigènes spécifiques.

Le mitogène agit directement sur la cellule sans intermédiaire. Les lymphocytes séparés de leur plasma présentent le même phénomène, même s'ils ont subi plusieurs lavages.

Le lieu d'action de la PHA est mal connu. Par immunofluorescence, Michalowski (119) retrouve la PHA dans les noyaux des lymphocytes alors que le cytoplasme en est exempt et il en conclut que la PHA agit sur le noyau cellulaire, par l'intermédiaire d'un principe mitogénique à l'origine de la synthèse d'ADN. D'autres auteurs à l'inverse retrouvent un complexe fluorescent après 15 minutes dans les globules rouges et blancs de tous types puis dans les heures qui suivent dans le cytoplasme des lymphocytes sous forme de corps sphériques. Cooper et Amiel (39) notent que, au cours de la transformation blastique la synthèse de l'ARN dépendant de l'ADN peut être contrôlée par l'un des composants macromoléculaires du noyau : les histones. Le point commun dans l'action de tous les différents agents activateurs serait la dissociation partielle du complexe ADN-histone qui libérerait les séquences de nucléotides nécessaires comme modèle pour la synthèse de l'ARN. Pogo (141) découvrit qu'il se produit une acétylation des

histones du noyau s'accompagnant d'une réplication de l'ADN.

Pour Kerber et LeWi (100) le point de départ de la transformation serait la rupture de la membrane lysosomiale. Depuis les travaux d'Allison et Malluci (4) puis de Hirschhorn (90) on pense que le phénomène se déclenche du fait de l'altération de la paroi du lymphocyte et de la libération d'enzymes contenus dans les lysozomes. Cette hypothèse repose sur 2 sortes d'arguments.

Cette libération d'enzymes lysosomiaux a été observée au cours d'expériences de stimulation par la PHA et des exotoxines microbiennes, notamment les streptolysines.

Le second argument est l'inhibition de la transformation blastique par la prednisone et la chloroquine substances connues pour stabiliser la membrane lysosomiale.

La libération des enzymes lysosomiaux provoquerait la dissociation de l'ARN existant et fournirait ainsi des précurseurs pour un nouvel ARN de transfert et ARN messager, nécessaires à la production de gamma globulines par les lymphocytes.

2 - Stimulation spécifique :

Il s'agit dans ce cas d'une réaction immunologique qui se produit sur :

- les lymphocytes déjà sensibilisés, ils entraînent toujours un taux de transformation beaucoup plus faible;

- la réaction est plus lente qu'avec la PHA puisqu'elle dure 5 à 6 jours,

- la présence de macrophages exerce un effet adjuvant en augmentant le pourcentage de transformation par les antigènes spécifiques, comme le montrent les travaux d'Evan (1968),

- le contact direct entre macrophages et lymphocytes sensibilisés est indispensable, la transformation est impossible si une membrane perméable empêche ce contact.

- 1 - l'immunocompétence du petit lymphocyte,
- 2 - la sécrétion de gamma globulines spécifiques par les lymphoblastes,
- 3 - l'inhibition de la blastogénèse par la prednisone,
- 4 - l'argument essentiel est le déclenchement de la transformation du lymphocyte sous l'influence d'antigènes auxquels le sujet est sensibilisé.

5 - Variations de la transformation lymphoblastique :

La capacité de transformation du lymphoblaste peut être inhibée dans certains états physiologiques ou pathologiques.

La transformation blastique sous l'influence de la PHA est diminuée chez les personnes âgées.

Si l'on met à part des maladies anergisantes, la transformation diminue également dans l'insuffisance rénale alors que le chiffre absolu des petits lymphocytes est peu diminué comparativement à des sujets témoins. Elle diminue également dans les périodes post opératoires et certaines affections hématologiques.

Dans la leucémielymphoïde la stimulation à la PHA entraîne l'apparition d'un pourcentage négligeable de lymphoblaste alors qu'il est normal dans les leucoses aiguës, maladies de Waldenström et de Kahler (Kerber et Lewi, (100).

Dans les hypogammaglobulinémies, la transformation est normale pour Hirschhorn (90) elle est faible pour Elves, Roath et Israels (66).

Neu et coll. (130) ont étudié les effets toxiques des antibiotiques ajoutés aux cultures. La tétracycline est le plus toxique : 100 ug /cm³ inhibent la production des mitoses, le chloramphénicol à la concentration de 250 ug/cm³ réduit la fréquence des mitoses de 50 % ainsi que la pénicilline à la concentration de 500 ug/cm³ et la streptomycine à la concentration de 100 ug/cm³.

Allison et Malluci (4) ont observé que la dissolution des lysosomes est inhibée par la chloroquine et la delta cortisone. Ces 2 agents stabilisent

les membranes lysosomiques et il n'y a pas de transformation des cellules. Il est donc probable que la diminution du nombre de lymphocytes circulants observés après une corticothérapie est dû à la réduction de la synthèse des acides nucléiques par les lymphoblastes. Crout et coll. (42) en 75 a montré que l'ingestion de doses thérapeutiques d'aspirine (900mg) inhibait de façon significative la blastogène.

Toutes les thérapeutiques immunodépressives enfin sont capables d'inhiber la transformation du lymphocyte comme nous le reverrons ultérieurement, le mécanisme d'action de ces immunodépresseurs, la raison pour laquelle ils sont ou ne sont pas efficaces n'est pas connue actuellement.

6 - Applications du test de transformation lymphoblastique :

L'étude des différents types de mitogènes a déjà suggéré les domaines d'exploration où le TTL présentait un intérêt. Schématiquement il permet d'étudier 2 types de réactions :

1 - Potentiel de réactivité immunologique d'un sujet, par l'emploi essentiellement de mitogènes non spécifiques, mais aussi les mitogènes spécifiques : tuberculine chez des sujets à réaction cutanée positive ou hémocyanine après sensibilisation du sujet.

La TTL est riche d'enseignements dans l'insuffisance rénale, nous l'avons vu plus haut, en hématologie, en cancérologie où elle affirme l'affaiblissement de l'immunité tissulaire déjà suggérée par la négativité des réactions cutanées à la tuberculin- et au paradichloronitrobenzène, en gériatrie. Dans tous ces cas on observe une diminution parallèle de la réactivité cutanée de type retardée.

Mais surtout il permet de suivre l'action des drogues immunodépressives, ce sera le but de notre travail.

De nombreux auteurs ont ainsi étudié l'action du chlorambucil dans la polyarthrite rhumatoïde : Bentoux et coll. (23) en 1971 notaient le parallélisme

entre l'immunodépression et l'efficacité thérapeutique. De Seze et coll. (58) en 1967 avaient déjà fait la même constatation ainsi que Cayla et Rondier (34) en 1971, Kahn et coll. 1971 (96), Renier et col. (150), en 1967, Sauvezie et coll. 1972 (170),

Dorothy et coll. (64) en 1973 soulignent l'action immunosuppressive des corticoïdes par le TTL en présence de PHA et "Pokeweed mitogen".

Strong et coll. (187) en 1973 montrent par ce test l'action immunodépressive du cyclophosphamide dans la polyarthrite rhumatoïde, alors que les sels d'or n'ont aucune action immunodépressive. Curtis et coll. 1973 (46) publient les mêmes résultats. D'autres agents immunodépresseurs ont pu être explorés dans d'autres maladies : azathioprine, méthothrétaxate, purinethol. Le sérum antilymphocytaire administré in vivo déprime également la réponse.

2 - Réactions de nature immunologique par l'emploi d'antigènes spécifiques dans 3 circonstances.

a) - en allergologie :

en complément des autres tests à la disposition des allergologies : tests cutanés : test de shelley.

Halpern et coll. (1969) (84) ont étudié l'allergie microbienne et plus particulièrement streptococcique et trouvent une corrélation entre la réaction cutanée et le nombre de blastes. D'autres études ont porté sur la tuberculose, oreillons, rougeole, vaccine, candidoses, Amor et Madame Kahan (5) ont mis en évidence une allergie vis à vis des germes responsables de l'ornithose et de la psittacose dans le syndrome de Fiessinger, Leroy, Reiter du fait d'une antigénicité croisée avec les bedsonia.

Halpern (83) a appliqué ce test à l'étude de l'allergie médicamenteuse qu'elle se manifeste par des accidents précoces (type anaphylactique) ou tardifs (type maladie sérique) ou accidents d'hypersensibilité retardée (cutanés) ou organotoxiques, et à l'étude des allergies alimentaires : oeufs, laitages,

poissons, crustacés, farine de froment, chocolat..., à l'allergie parasitaire Bilharziose, mycoses : candidose, phyties, aspergilloses.

b) - dans l'étude des maladies auto immunes :

par la recherche d'auto antigènes.

Tissu nerveux et muscle dans le syndrome de Guillain Barré (Caspary).
Facteur intrinsèque, muqueuse gastrique dans la maladie de Biermer (Guigou) ADN dans le lupus (Reinert (148), Delbarre (52), Madame Kahan, Patruco, Saline dans la maladie de Behcet (Amor (5), Bisson). Dans la polyarthrite rhumatoïde : gamma globulines (Kacaki (95), Crouzet (44), Dorner et coll. (60), liquide synovial (Kinsella (101), Moens (122), ADN : Crouzet (43), extrait synovial : Rothemberger (161), thyroglobuline dans les thyroïdites...

c) - dans les études d'histocompatibilité :

Nous l'avons souligné plus haut à propos des cultures mixtes de lymphocytes. Ce test occupe une place de choix lorsqu'une décision de greffe est posée.

7 - Conclusion :

Le test de transformation lymphoblastique ne constitue pas lui même une réaction immunologique excepté lorsque l'on emploie des antigènes spécifiques. En présence de PHA, il constitue cependant un test fiable pour explorer l'immunité cellulaire dont le support est le T lymphocyte. Il connaît cependant des limites. Sa réalisation technique est délicate et nécessite des laboratoires spécialisés. Par ailleurs, nous l'avons vu de nombreux facteurs peuvent modifier la réaction. Enfin l'interprétation des résultats peut être délicate en matière d'allergie. Outre les difficultés pour identifier les différents types cellulaires, il faut savoir que des tests peuvent être négatifs en présence d'un syndrome clinique évocateurs et de réactions cutanées positives. Il est donc nécessaire de faire des tests témoins sans antigènes et d'exiger au moins un taux de transformation double du témoin pour affirmer la positivité.

III - TESTS CUTANES

Ils constituent malgré les nouveaux tests, l'examen de référence en matière d'exploration de l'immunité cellulaire. La valeur des TTL et TML n'a pu être appréciée qu'en référence aux tests cutanés.

1 - Historique :

C'est Koch (103) qui par l'étude de la tuberculose expérimentale du cobaye a introduit la notion d'hypersensibilité retardée l'appliquant à des réactions cutanées en 1891.

Après inoculation à un cobaye sain d'une suspension de bacilles tuberculeux vivants par voie intra dermique, il voit apparaître entre le dixième et le quatorzième jour un nodule au point d'inoculation qui va s'accroître et s'ulcérer tandis que les germes diffusent dans l'organisme par voie lymphatique entraînant la mort de l'animal. Mais il observe qu'une nouvelle inoculation chez ce même animal 4 semaines après la première, provoque une nouvelle réaction cutanée plus précoce apparaissant 24 à 48 heures après et ne donnant qu'une ulcération superficielle qui va cicatriser rapidement, d'autre part ces germes ne diffusent pas dans l'organisme. Il s'agit dans cette 2e réaction d'une manifestation d'hypersensibilité retardée vis à vis d'une protéine bacillaire et non d'une manifestation infectieuse comme dans la première réaction.

L'injection chez un animal déjà tuberculisé d'un extrait du bacille de Koch, la tuberculine, produira une réaction identique à la 2e réaction décrite dans la première expérience, mais la tuberculine ne peut à elle seule induire cette sensibilité.

Calmette (30) devait ensuite montrer que le même type de réaction pouvait être obtenu avec un bacille avirulent.

Olcott (134) et Freund également avec un bacille tué ou incorporé dans de l'huile minérale.

Raffel (143) et Choucroun (37) ont montré qu'une lipoprotéine, la cire D contenue dans les bacilles tuberculeux dégraissés à l'éther est indispensable pour rendre la tuberculine immunogène.

Ultérieurement d'autres auteurs découvraient des manifestations cutanées identiques au phénomène de Koch dans d'autres états que la tuberculose.

Dans les maladies infectieuses : brucelloses, salmonelloses, typhie, coqueluche, streptococcies, lèpre, vaccine, herpès,

Dans les maladies parasitaires : leishmaniose, toxoplasmose, coccidiose, echinococcose.

Dans des maladies mycosiques: moniliase, trichophyties.

Enfin des réactions identiques ont pu être obtenues en provoquant des hypersensibilités expérimentales par des substances non microbiennes. Dienes et Shoënhait (59) ont obtenu une sensibilisation à des protéines injectées dans une lésion tuberculeuse de cobaye. Ils ont montré le caractère adjuvant du bacille tuberculeux et en particulier de sa cire D dans l'induction de l'hypersensibilité de type retardé, spécifique à l'antigène injecté.

Ces dernières années, les tests cutanés ont été utilisés pour explorer des états d'auto immunité et le potentiel immunitaire dans certaines maladies. Nous y reviendrons au chapitre des applications.

2 - Mécanisme immunologique des tests cutanés :

Deux états immunologiques différents conditionnent la réaction du tissu dermique aux antigènes : l'immunité et l'allergie (Darbon, 47).

a) - réactions d'immunité :

Le germe responsable d'une toxiinfection à explorer secrète une exotoxine qui possède naturellement une action érythrogène ou nécrosante sur les téguments. L'antigène est donc l'exotoxine elle même obtenue en laboratoire. Chez un sujet neuf réceptif, la toxine provoquera une réaction visible, après injection dans le derme, par son effet nécrosant sur les éléments du tissu conjonctif. Chez le sujet immun au contraire la réaction cutanée sera totalement inhibée par la présence d'anticorps. L'exemple en est la diphtérie. On peut rapprocher de ces réactions les "réactions d'extinction", telles que la réaction de Schultz, Charlton dans la scarlatine ou la substance inoculée est un anticorps qui inhibe une éruption sur les téguments au voisinage de l'inoculation.

b) - Test d'allergie :

Ici une sensibilisation spécifique préalable est nécessaire qui entraîne un certain degré d'immunité responsable, une réponse différente de la première inoculation comme nous l'avons décrit pour le phénomène de Koch. Cette réponse est précoce. Il convient là aussi de distinguer quatre types d'allergie qui diffèrent dans leur mécanisme mais sont toutes liées au sérum :

- type I : type anaphylactique : les anticorps sont à la surface des cellules tissulaires, l'antigène est libre dans le sérum, le type en est donc l'anaphylaxie , l'asthme, allergie gastro intestinale aiguë. Les tests cutanés par scarification peuvent ici déclencher une réaction focale ou générale,

- type 2 : type cytotoxique, ou les anticorps sont libres dans le sérum alors que les antigènes sont des composants de cellules, le type en est l'anémie hémolytique, les incompatibilités de groupes. Les tests de groupes. Les tests cutanés ne présentent pas ici d'intérêt, ils sont négatifs.

- type 3 ou type d'Arthus : où les anticorps sont présents dans le sérum, et les espaces intercellulaires ainsi que les antigènes. Le type en est le

phénomène d'Arthus, l'arthrite rhumatoïde, la maladie sérique. Les tests cutanés peuvent être positifs ou négatifs.

Les expériences de Prausnitz et Kiestner en 1921 sur le transfert passif de l'allergie permettent de mieux contrôler le rôle des facteurs sériques : dans ces trois types d'allergie.

Le sérum d'un sujet présentant une allergie déterminée est injecté dans le derme d'un individu normal. Au bout de 24 heures, l'injection de l'antigène supposé responsable est pratiquée à la place où a été injectée le sérum à tester. Si des anticorps allergiques spécifiques existent dans le sérum du sujet sensibilisé, les anticorps se fixent sur les cellules de la peau du sujet sain. L'injection de l'allergène responsable pratiquée exactement à la même place provoque une réaction cutanée lisible au bout de 5 à 40 minutes. Il y a donc ici en transfert de l'allergie par le sérum.

Les tests cutanés peuvent donc là aussi être positif.

- type 4 : allergie de type retardé : c'est celle qui nous concerne nous nous y attarderons donc davantage. A la différence des précédentes, elle est indépendante du sérum, et ne peut donc être transmise par le sérum. Lanstfinner et Chase (106) ont pu réaliser un transfert de l'allergie de contact par inoculation de leucocytes puis Chase a réalisé le transfert de l'allergie tuberculinique. La transmission passive de cette allergie est obtenue par l'inoculation au receveur de cellules viables de rate de ganglions lymphatiques, et d'exsudats péritonéaux d'animaux donneurs sensibilisés. Cette allergie adaptative est décelée chez le receveur après 24 heures et elle persiste 5 à 7 jours. Il y a peu à peu extinction de l'allergie par disparition des cellules transmises. Par contre, s'il y a histocompatibilité entre le donneur et le receveur les cellules lymphoïdes vont se multiplier chez ce dernier et l'allergie persistera.

Nature des cellules accumulées dans le foyer : Bloom (21) et Chase Hamilton et Chase ont montré par des marquages à la thymidine tritiée que des cellules lymphoïdes sensibilisées et injectées n'étaient retrouvées qu'à un taux de 4 % dans le foyer et que 68 à 91 % des cellules accumulées dans le foyer étaient des cellules du receveur ayant récemment proliféré. Il y aurait donc mobilisation des macrophages du receveur par les cellules sensibilisées.

Laurence (177) a isolé à partir des leucocytes sensibilisés un facteur de transfert qui peut apparaître dans le surnageant. Ce facteur de transfert injecté par voie sous cutanée à un individu non sensibilisé provoque la sensibilisation du receveur. Cette allergie qui a ainsi été obtenue avec la tuberculine, le streptocoque hémolytique A, la toxine diphtérique, l'histoplasmine, la cocci diocidine, l'antigène de Kweim, apparaît en moins de 24 heures et persiste des années.

La densité de cellules au niveau du foyer peut s'expliquer par les expériences de Rich et Lewis en 1932 (153) qui ont montré que la tuberculine inhibait la migration in vitro de cellules provenant d'animaux normaux. Ces expériences ont été confirmées plus récemment par Carpentier, Ferrares (68), Halpern (84), et Neveu. Des anticorps circulants sont incapables d'induire cette inhibition. David (49) a montré qu'il suffisait de sensibiliser les lymphocytes pour obtenir l'inhibition de la migration. Ainsi 2 populations cellulaires interviendraient : les lymphocytes qui sont capables de réagir avec l'antigène, les macrophages dont la migration est inhibée par les lymphocytes sensibilisés par l'intermédiaire d'une substance diffusible le MIF que nous avons étudié plus haut. Ceci montre que le TML n'explore qu'un point très particulier de la réponse immunitaire qui est étudié plus globalement par les tests cutanés avec les réserves que nous emettrons ultérieurement. Dans le foyer cutané le lymphocyte sensibilisé libère également les autres lymphokines citées plus haut : facteur chimotactique provoquant l'afflux de cellules inflammatoires dans le foyer, le facteur inflammatoire cutané provoquant la réaction érythémateuse localisée et le

facteur mitogénique étudié plus haut qui serait secrété par les T lymphocytes et agissant sur les cellules thymodépendantes mais aussi médullodépendantes comme nous l'avons signalé plus haut et qui induit la transformation lymphoblastique localement.

Pick (140) a décrit un facteur de stimulation cutané (SRF : skin reactive factor) dans des cellules de ganglions lymphatiques stimulés par des antigènes. Teodorescu (1972) a repris cette expérience avec des lymphocytes humains stimulés par la PHA. Le SRF inoculé par voie intradermique chez des sujets sains induit une réaction de type tuberculinique 4 heures après l'injection.

Ainsi est fait le lien entre les 3 types d'examens permettant d'étudier l'immunité cellulaire. Le plus complet étant le test cutané puisqu'il représente la réaction immunitaire, dans son ensemble alors que TML et TTL n'explorent qu'un aspect très partiel de la réaction immunitaire.

3 - Valeur des tests cutanés :

a) - Signification :

Si dans son principe il reste le test de référence, il présente des limites qui peuvent être d'ordre technique ou théorique.

Il peut y avoir de fausses réactions positives dues à réaction hypodermique par pénétration de liquide dans cette région hypodermique, à une toxicité à caractère irritant du produit injecté, il faut donc vérifier sa bonne tolérance chez un sujet non sensibilisé ainsi à une réaction non spécifique que l'on peut rencontrer dans certains états tels que la maladie de Behcet, à une réaction spécifique au solvant, à une réaction immédiate.

L'appréciation de la réponse peut être sujet à discussion. Malgré les diverses cotations proposées pour juger les résultats, les dimensions sont fonction de la quantité d'antigènes injectées.

Sa spécificité en tant que test d'exploration de l'immunité retardée peut également être discutée. Dienes et Shoenheit (59) ont obtenu une hypersensibilité de type retardé par l'injection de protéines solubles. Benacerraf et coll. (13) ont montré que dans une protéine conjuguée (pycryle, dinitrophényle) la réaction allergique retardée est dirigée principalement contre la protéine porteuse alors que les anticorps réagissent exclusivement avec la copule hapténique. Leskowitz et Waksman ont montré en administrant la sérum albumine de boeuf incorporée dans les adjuvants de Freund par diverses voies parentales que si l'injection de l'antigène est faite par voie veineuse, péritonéale ou intra musculaire, l'hypersensibilité créée est de type immédiate, si elle est pratiquée par voie intra dermique, l'hypersensibilité créée est à la fois du type immédiat et du type retardée.

b) - Valeur par rapport aux autres tests

Miller et Jones (1973) (120), Serre et Simon 1972 (175), ont montré une corrélation étroite entre le test de transformation lymphoblastique à la tuberculine et les tests cutanés. Alcalay (1)(1973) étudiant l'immunité des PR vis à vis d'extraits aqueux de synoviales, ne retrouve aucune corrélation entre les TML, les tests cutanés et les tests de transformations lymphoblastiques. Blease (19 en 1973) ne retrouve pas non plus de corrélation entre les TTL et les tests cutanés à la PHA. Il pense que les lymphocytes concernés dans ces 2 réactions ne sont pas identiques : les réponses cutanées sont dans certains cas négatives alors que la transformation lymphoblastique est normale. Cet auteur suggère que ces lymphocytes seraient incapable de libérer certains médiateurs de l'immunité retardée alors qu'ils prolifèrent normalement. De même dans le syndrome de Wiskott Aldrich les réponses cutanées à la PHA sont négatives, tandis que l'inhibition de la migration des macrophages est normale.

Ainsi les discordances entre ces différents tests s'expliqueraient par leur impact différent dans la chaîne des réactions immunitaires.

4 - Applications :

L'utilisation des tests cutanés est très vaste, elle permet d'explorer l'immunité cellulaire et l'immunité humorale.

a) - Pathologie infectieuse :

Nous distinguerons également les tests d'immunité et les tests d'allergie selon Darbon (47) :

- Test d'immunité :

Infections à staphylocoques, c'est l'intra dermo réaction de Mercier et Bocage.

Infections à streptocoques : dans la scarlatine : réaction de Dick
réaction de Schultz-Charlton,

Dysenterie bacillaire : réaction de Brockmann,

Diphtérie : réaction de Schick

Rickettsies : test de séro protection de Giroud

- Test d'allergie :

. Maladies bactériennes :

Infections à pneumocoques: réaction de Tillet et Francis

Infections à salmonella (Gernez, Sohler, Alaize)

Infections au bacille diphtérique : réaction de Shick

Infections à pasteurella : réaction de Reilly

Infections à tularémie (Lavergne)

Infections à brucella : intra dermo réaction de Burnet

Bacille de Withmore

Bacille de Ducrey : réaction Ito-Reenstierna

Bacille de Bordet Gengou : IDR de Flössdorf

Rouget de Porc : réaction de Lemierre

Tuberculose

Lèpre : réaction de Mitsuda

Syphilis

. maladies dues aux Rickettsies

. maladies dues à des ultra virus :

Oreillons : réactions d'Enders

Lymphogranulomatose : réaction de Frei

Lymphoréticulose bénigne d'inoculation : réaction de Reilly, Mollaret

. maladies parasitaires :

Amibiase

Echinococcose : IDR de Casoni et autres helminthes,

. maladies dues à des champignons :

Coccidioidomycose,

Histoplasmoses,

Candidoses,

Trichophyties.

b) - Allergologie :

Dans de nombreuses maladies allergiques d'innombrables substances peuvent être en cause, de nature organique, minérale ou chimique.

Ces manifestations allergiques peuvent être variées générales ou locales et dues à des mécanismes divers : inoculation, inhalation, absorption digestive ou simple contact. Elles donnent lieu à autant de réactions cutanées.

c) - Pathologie immunitaire :

1 - Tests spécifiques :

- surveillance du potentiel immunitaire d'un sujet :

Lorsque la réaction cutanée était connue, comme c'est souvent le cas pour la tuberculine, la répétition des tests permet de surveiller l'évolution des défenses immunitaires d'un sujet dans certains états : maladies anergisantes : sarcoïdose, maladie de Hodgkin, cancers, maladies virales.

Des études analogues ont été faites dans la polyarthrite rhumatoïde. Les intra dermo réactions donnent des résultats divers selon les auteurs. La réactivité est diminuée pour Lermisiaux et Rickewaert (110), normale pour Whaley et Waxman (194), et SAny (167).

- Maladies auto immunes :

Utilisés au même titre que les autres tests, ils tentent de mettre en évidence une auto immunité dans des domaines très variés : gastro entérologie, endocrinologie, neurologie, néphrologie, ophtalmologie, rhumatologie.

Dans la polyarthrite rhumatoïde, Runge (163), Chamberlain (36), Lermiaux (110) Peltier (137) ont pratiqué avec des IgG autologues natives ou non, Alcalay (1) avec des extraits aqueux de synoviale. Lerminiaux avec de l'ADN et d'autres auteurs avec des extraits de nodules rhumatoïdes et des extraits de synoviale.

Etudes d'histocompatibilité :

En corrélation avec les autres tests, ils sont pratiqués avec des extraits de tissus provenant du donneur, Hansruerdy, Ramseier et Billingham (86) les ont étudié par inoculation de cellules lymphoïdes chez le hamster et ont constaté une corrélation entre l'immuno tolérance et les réactions cutanées.

2 - Tests non spécifiques :

Ils permettent d'étudier le potentiel immunitaire d'un sujet et d'en suivre l'évolution sous l'influence de traitements immunodépresseurs. Les antigènes utilisés sont variables. Lerminiaux (110) a utilisé le 2,4 dinitrochlorobenzène (DNCB), une sensibilisation préalable est nécessaire, le contrôle se fait à la 72e heure. Curtis et coll. (46) ont suivi l'effet du cyclophosphamide sur l'immunité par les tests cutanés avec une protéine "Keyhole Limyet Hemocyanin" KLH et un groupe d'acides aminés d'isomère L : acide glutamique, lysine, alanine et thyrosine : GLAT; Bleare and coll. (19) ont utilisé la PHA en injection intra

dermique pour étudier différentes formes de carence immunitaire.

5 - Technique :

a) - Réalisation des tests :

Les réactions tégumentaires intéressent toujours le derme parfois l'épiderme. Le tissu réacteur est le tissu conjonctif sous épidermique. Il existe plusieurs moyens d'assurer la pénétration du réactif avec ou sans effraction épithéliale.

Introduction par effraction épithéliale.

- introduction par incision : cuti réaction : scarification au travers de la goutte d'antigène sur 5 mm de longueur, entraînant l'apparition d'une légère rosée sanglante.

- introduction par injection : intra dermo réaction : c'est la plus précise, mais aussi la plus délicate : injection à l'aide d'une aiguille fine à biseau court de l'antigène immédiatement en dessous de l'épiderme, entraînant l'apparition d'une petite papule présentant l'aspect de la "peau d'orange" C'est la technique que nous utiliserons.

Introduction sans effraction épithéliale :

- par friction : percuti réaction. Déposer une goutte d'antigène dans la région présternale, masser à l'aide d'un doigt recouvert d'un doigtier sur une surface de 1 à 2 cm de diamètre,

- par macération (timbre). L'antigène est déposé à la face interne d'un pansement adhésif qui sera appliqué dans la région présternale et laissé en place pendant une durée de 24 heures. Cette technique peut être cause d'erreur du fait d'une sensibilité particulière de la peau ou du caractère allergisant du pansement.

b) - Lecture des réactions :

Il est en principe nécessaire de déterminer la réactivité du sujet au solvant. Hansen propose de pratiquer une échelle de sensibilité à l'histamine

pour juger de l'aptitude réactionnelle de la peau des sujets.

Cet auteur propose de considérer comme :

+++ la dose d'allergène provoquant une réaction semblable à l'injection de 1/10.000 d'histamine,

++ la dose provoquant une réaction semblable à l'injection de 1/100 000 d'histamine,

+ la dose équivalent à 1/1.000.000 d'histamine.

La majorité des auteurs classent les réactions comme suit :

Erythème seul :	réaction douteuse
Oedème de 5 à 7 mm de Ø	+
entre 7 et 10 mm	++
entre 10 et 15 mm	+++
au delà de 15 mm	++++

6 - Conclusion :

Les tests cutanés constituent dans leur principe l'examen le plus fidèle pour explorer l'immunité cellulaire puisqu'ils reproduisent la réaction immunitaire a minima. Cependant outre les difficultés techniques qu'ils présentent, leur intérêt est limité, car le domaine qu'ils explorent dépasse le cadre de l'immunité cellulaire et il est parfois difficile de distinguer une réaction du type phénomène d'Arthus d'une réaction d'immunité retardée.

III - TRAVAUX PERSONNELS

Notre travail comportera 2 parties : dans un premier chapitre nous avons étudié l'immunité cellulaire chez des polyarthritiques n'ayant jamais reçu de traitement immunodépresseurs. Dans le second chapitre nous avons suivi la dépression de l'immunité sous traitement. Dans les deux cas le matériel et les méthodes ont été les mêmes.

1 - MATERIEL et METHODES :1.A- Choix des sujets (tableau I)

Ces tests de transformation lymphoblastiques et les tests cutanés ont été pratiqués chez 57 sujets présentant une polyarthrite rhumatoïde répondant aux critères de l'ARA.

- Age :

- 3 seulement avaient moins de 40 ans : 16, 31 et 35 ans
- 10 avaient entre 40 et 50 ans
- 15 avaient entre 50 et 60 ans
- 16 avaient entre 60 et 70 ans
- 13 avaient entre 70 et 80 ans.

- Durée d'évolution de la maladie :

- dans 15 cas : elle était inférieure à 5 ans
- dans 20 cas : elle était de 5 à 10 ans
- dans 13 cas : elle était de 10 à 20 ans
- dans 6 cas : elle était supérieure à 20 ans

- Stade clinique :

apprécié selon les critères de Steinkrocker :

- dans 7 cas il s'agissait d'un stade I
- dans 29 cas d'un stade II
- dans 17 cas d'un stade III

- Sérologie :

- 29 sujets étaient séro négatifs
- 15 sujets étaient séro dissociés
- 31 sujets étaient séro positifs

- Stades radiologiques :

Tous les stades étaient représentés selon la classification de Steinbrocker, variant chez un même sujet et d'un sujet à l'autre.

- Des facteurs antinucléaires étaient présents dans 7 cas
- Des cellules LE dans 2 cas
- Parmi les associations morbides notons en dehors d'associations liés à la thérapeutique telles que diabète, hypercorticisme, ulcères...
 - dans un cas un syndrome de Felty
 - un syndrome de Fiessinger Leroy Reiter
 - une maladie de Parkinson
 - un mixoedème présentant des anticorps anti thyroglobuline à un taux de 1/25
 - un syndrome de Gougerot Sjögren
 - un cancer du larynx associé à une périartérite noueuse,
 - une malade présentant une psychose
 - une anémie sans auto anticorps

TRAITEMENT AU COURS DU TTL

C'est l'élément le plus important à noter puisqu'il intervient dans les résultats. Aucun malade sur les 57 cas étudiés n'avait reçu de chlorammophène lors de ses premiers examens. Les traitements reçus étaient souvent nombreux et variés, mais dans une période de 15 jours avant les TTL et les tests cutanés les traitements reçus se répartissaient ainsi :

- corticoïdes : sous diverses formes : dans 20 cas, à une dose variant de 5 à 15 mg par jour,
- antipaludéens : dans 6 cas
- sels d'or : dans 6 cas
- aspirine : dans 8 cas.

Autres anti-inflammatoires non cortisoniques ou antalgiques, dans 40 cas, mais dans 20 cas seulement ceux-ci étaient employés seuls ou simplement associés à des thérapeutiques, à visée autre que rhumatologique : Aldomet, Lithium, Prantal...

Un malade recevait de la D. pénicillamine.

1.B - Modalités de choix :

Dans tous les cas, les tests ont été pratiqués chez des sujets qui devaient éventuellement être soumis, après ces examens, à un traitement immunodépresseur, chloraminophène en l'occurrence.

La décision de ce traitement n'était prise que en s'assurant de certains critères :

- les sujets devaient être en dehors de la période d'activité génitale excepté 3 cas, dont l'intensité de la maladie et son retentissement fonctionnel justifiait un tel traitement. Ce traitement était alors entrepris sous contraceptifs,
- d'autre part ces malades ne devaient présenter aucune contre indication aux immunodépresseurs, d'autres infectieux ou hématologique,

- enfin ce traitement n'était entrepris que lorsque la maladie ne pouvait être équilibrée par des thérapeutiques plus classiques soit du fait de leur incapacité à enrayer le processus inflammatoire, soit du fait des complications inhérentes à ces traitements et obligeant à les interrompre : hypercorticismes survenus au cours de traitements corticoïdes trop prolongés, ulcères gastriques et hémorragies digestives au cours de traitements corticoïdes ou anti-inflammatoires.

Dans un cas, troubles psychiques contre indiquant la corticothérapie, Lorsque la dose de cortisone, isolée ou associée à d'autres thérapeutiques, ne pouvait être réduite à moins de 7 mg par jour pour obtenir une rémission.

2 - TECHNIQUES :

a) - Test de transformation lymphoblastique :

On prélève de façon aseptique 30 ml de sang veineux qui sont rendus incoagulables par addition de 0,5 ml d'héparinate de calcium.

Le sang est ensuite réparti dans des tubes à essai placés à l'étuve à 37°C et inclinés à 45° pour obtenir une bonne sédimentation en 30 à 90 minutes. Le surnageant est pipeté et débarrassé de polynucléaires par filtration sur 2 à 3 g. de laine de verre tassée dans un tube d'Alluhn de porosité N°2. Le filtrat contient alors en suspension 70 à 80 % de cellules mononucléées (essentiellement les lymphocytes), les polynucléaires disparaissent rapidement de la culture réalisée à 37°C (avec ou sans antibiotiques : 100 U de pénicilline par ml) avec 30 % de cette suspension pour 70 % du milieu 199 de Parker. On obtient ainsi approximativement une concentration de 1.000.000 de cellules mononucléées par ml. L'incubation dure 96 heures à l'étude à 37°C et elle est réalisée dans des tubes à essais contenant 3 ml de culture de lymphocytes, où est ajouté l'antigène.

Parallèlement sont mis à incuber une culture témoin sans addition d'antigène et une culture soumise à une provocation non spécifique de la phyto-

hémagglutinine: 0,1 ml d'une solution mère de phytohémagglutinine DIFCO diluée au 1/10; la solution mère étant obtenue par addition de 5 ml de milieu 199 Parker à la poudre commerciale lyophilisée.

Les cellules sont ensuite récoltées et des frottis sont alors pratiqués et colorés au May-Grunwald-Giemsa.

Le compte de la transformation lymphoblastique est fait par examen microscopique en immersion, sur un minimum de 500 cellules en ne tenant compte que des lymphoblastes dont le pourcentage est établi par rapport aux lymphocytes.

La transformation pour une population témoin atteint $70 \% \pm 10 \%$

b) - Tests cutanés :

1 - Nature des allergènes :

3 types d'allergènes ont été utilisés : un antigène microbien : le vaccin CCB de l'Institut Pasteur, un antigène microbien associé à sa toxine, le vaccin Divasta de l'institut Pasteur (la toxine étant responsable d'une allergie de type humoral, seul l'extrait microbien nous intéressait ici). Un antigène mycosique : la candidine de l'Institut Pasteur.

- Composition des allergènes :

La candidine est constituée d'un filtrat de cultures de Candida albicans sur milieu synthétique. Les dilutions employées ont été les suivantes : 1/100.000, 1/10.000; 1/1.000.

Vaccin CCB : il s'agit d'un vaccin polyvalent contenant par millilitre :

- streptocoques hémolytiques des différents groupes : 1250 millions
- streptocoques non hémolytiques : 12500 millions
- pneumocoques : 750 millions
- neisseria catharralis et neisseria pharyngis flava : 750 millions.

Les dilutions utilisées étaient 1/100, 1/10 et

- Vaccin Divasta :

Il est constitué d'une association de vaccin antistaphylococcique et de l'anatoxine staphylococcique. Contenant 6 milliards de germes pour 1 ml d'anatoxine staphylococcique purifiée.

3 dilutions ont été utilisées qui étaient les suivantes : 60 millions de germes par ml, 600 millions par ml, et 6 milliards par ml.

2 - Réalisation des tests :

Les allergènes sont injectés par voie intra dermique, à l'aide de seringues de 1 ml graduées, type seringue à tuberculine, et d'aiguilles courtes et fines à biseau court. L'injection est faite à la face antéro externe du bras. L'intervalle entre chaque injection est d'environ 3 cm. Seringue et aiguille sont changés lorsqu'on change d'allergène.

3 - Lecture des tests :

La lecture et l'interprétation des tests microbiens sont souvent délicats. Des réponses précoces peuvent survenir qui sont sans valeur.

La lecture était donc faite à la 48e heure. Les résultats notés sont fonction de l'intensité de la réaction jugée sur 2 caractères : les papules et l'érythème qui doivent être mesurées :

Papules

5 à 7 mm +
7 à 10 mm ++
10 à 20 mm +++
+ de 15 mm ++++

Erythème

0 à 15 mm +
15 à 20 mm ++
20 à 30 mm +++
+ de 30 mm ++++

La positivité de ces tests indique que les sujets ont été en contact avec le microbe ou le champignon en cause. Pour les antigènes mycosiques, la réponse est souvent plus tardive survenant vers le 4e - 5e jour.

Il faut signaler que les résultats de ces tests pratiqués isolément en dehors du traitement immunodépresseur ne présentent aucun intérêt pour connaître le potentiel immunitaire d'un sujet. Leur intérêt réside uniquement dans leurs modifications à des examens répétés sous l'influence de la thérapeutique.

3 - Résultats :

a) - Sans traitement immunodépresseur :

a.1) - Des tests de transformation lymphoblastique :

Le taux moyen de transformation obtenu pour l'ensemble des sujets testés est de $42 \% \pm 12\%$ alors que pour une population témoin, il est de 70% . Il existe donc une différence importante. Nous allons tenter de déterminer les facteurs susceptibles d'expliquer cette différence.

a.1.1. Age (tableau I)

Le taux moyen de transformation pour les sujets de moins de 50 ans est de $46 \% \pm 7 \%$.

Le taux moyen de transformation pour les sujets de 50 à 60 ans est de 38% . La comparaison de ces 2 échantillons par le calcul du paramètre t montre que la différence n'est pas significative ($t = 1,77$ pour 26 degrés de liberté).

Pour les sujets âgés de 60 à 70 ans, le taux de transformation est de 42% . Là non plus, la différence n'est pas significative si l'on compare cet échantillon avec le précédent ($t : 0,86$ pour 29 degrés de liberté).

Pour les sujets âgés de plus de 70 ans le taux de transformation moyen est de 43% . Là non plus il n'y a pas de corrélation statistique avec l'échantillon précédent.

L'âge n'est donc pas un facteur déterminant pour expliquer les variations du TTL dans cette population.

a.1.2. Traitement (tableau 2)

Nous allons tenter de retrouver l'incidence des traitements sur les TTL.

Les sujets traités par des corticoïdes isolés ou associés à d'autres thérapeutiques (sauf immunodépresseurs) présentent un taux moyen de transformation de 34%.

Pour les traitements anti inflammatoires ou antalgiques seuls, ce taux est de 48 %. La comparaison statistique des moyennes de ces 2 échantillons montre que la différence est tout à fait significative ($t : 3,88$ pour 37 degrés de liberté).

Pour les traitements antipaludéens isolés ou associés aux anti inflammatoires, le taux de transformation est de 41 %. La comparaison statistique de ces 2 échantillons montre que les antipaludéens n'ont pas d'actions immunodépressive supérieure à celle des anti inflammatoires puisque la différence n'est pas significative ($t : 1,32$ pour 25 degrés de liberté).

Enfin pour les traitements aux sels d'or, seuls ou associés à des traitements anti inflammatoires le taux de transformation est de 55 % mais nous n'avons que 3 cas, les 3 autres cas ayant une association sel d'or + corticoïdes ceci est donc insuffisant pour apprécier l'effet de cette thérapeutique sur l'immunité.

a.1.3. - Sérologie (Tableau 3)

En admettant comme principe qu'il pourrait y avoir des liens entre des perturbations de l'immunité humorale et des perturbations de l'immunité cellulaire, nous allons tenter de mettre en évidence une réponse immunitaire différente dans 4 classes sérologiques.

Les sujets séro négatifs ont un taux moyen de transformation de 48 %

Les sujets séro dissociés ont un taux moyen de transformation de 45%.

Il n'existe aucune corrélation statique entre ces 2 échantillons ($t = 0,97$ pour 21 degrés de liberté).

Les sujets séro positifs à un taux $\leq 1/128$ ont un taux moyen de transformation de 42 %. Il n'existe pas là non plus de corrélation statistique entre cet échantillon et les sujets séro négatifs ($t : 1,39$ pour 30 degrés de liberté).

Enfin les sujets séro positifs à un taux supérieur à $1/128$ ont un taux moyen de transformation de 33 % qui est statistiquement différent du premier échantillon, cette différence n'étant pas due au hasard.

En conclusion :

Les résultats montrant que pour cette catégorie de polyarthrite rhumatoïdes non traitées par des immunodépresseurs, il n'y a pas de corrélation entre le TTL à la PHA et l'âge des malades.

Par contre et ceci ne nous étonnera pas, il y a des différences significatives entre les TTL des sujets soumis à un traitement corticoïde et ceux qui sont soumis à d'autres traitements.

En outre on ne constate pas de différence entre les réponses immunitaires de polyarthrites soumises à des traitements par les anti inflammatoires, les anti paludéens et les sels d'or.

Enfin la sérologie ne semble pas non plus avoir de relation avec les TTL à la PHA excepté pour une sérologie $> 1/128$ où la différence est significative. Toutefois ce résultat appelle quelques remarques. En étudiant les rapports entre la sérologie et les TTL nous ne pouvons faire abstraction des autres paramètres qui interviennent également, en particulier ici parmi les sujets ayant une sérologie $1/128$. 2 sur les 8 cas avaient un TTL respectivement à 8 % (observation n°2) et 15 % (observation n°11). Or ces 2 sujets avaient un traitement corticoïde ayant entraîné dans le premier cas un hypercorticisme.

a.1.4. - Discussion

Plusieurs questions se posent au vu de ces résultats.

1 - La moyenne de 42 % obtenu pour les TTL de polyarthritiques s'explique-t-elle uniquement par les thérapeutiques reçues par ces sujets ? Rappelons que pour la population témoin la moyenne est de 70 %. Notre travail ne permet pas de répondre à cette question. Il nous aurait fallu comparer les résultats obtenus chez des sujets normaux et des sujets présentant une polyarthrite rhumatoïde n'ayant jamais été traitée ou à distance de toute action thérapeutique. Nous avons donc recherché dans la littérature une explication de cette discordance. Druet et coll. (62) en 1969, notent une association statistiquement significative entre polyarthrite rhumatoïde et leucose lymphoïde chronique. Ils suggèrent donc comme point commun dans ces deux affections un déficit immunologique touchant le lymphocyte, idée déjà défendue par Fudenberg (73) en 1966, mais cette hypothèse n'a pas encore été prouvée. Ce désordre immunitaire expliquerait également l'association polyarthrite et hyperthyroïdie statistiquement significative rapportée par Rampon et coll. (144). Mozziconacci et coll. (125) en 1974 ont constaté que dans les rhumatismes inflammatoires survenant au cours de déficits immunitaires, les cellules B étaient présentes mais non fonctionnelles et les cellules T présentes mais vraisemblablement qualitativement perturbées, expliquant entre autre des TTL à la PHA abaissés. Cependant il n'a pas été prouvé que au cours de PR ou le déficit immunitaire n'est pas retrouvé, le T lymphocyte se comportait anormalement. Sany et coll. (168, 1974) ont d'ailleurs montré après séparation des B et T lymphocytes que, au cours de PR n'ayant pas reçu d'immunodépresseurs ni de corticoïdes mais seulement des sels d'or et des anti inflammatoires non cortisoniques, les cellules B avaient une stimulation normale (à la Con A liée au Sepharose) et que les cellules T répondaient pratiquement comme les lymphocytes de sujets normaux à la PHA, la CON A et au PWM (pokeweed mitogen). Les travaux récents de Williams (1973) et coll. (196) utilisant d'autres méthodes d'exploration concluent à une proportion normale de cellules T et de cellules B dans la PR.

Cependant il existerait un léger déficit de lymphocytes T dans les PR graves.

Serre et coll. (175) ont également constaté la discordance entre la transformation blastique à la PHA et dans les polyarthrites sans traitement immunodépresseur (mais il ne précise pas le traitement). Taux 47,27 % et des sujets témoins : 62,10 %.

Leventhal (111) avait également fait cette constatation, il émet l'hypothèse d'un passage exagéré de lymphocytes thymiques dans le sang de ces sujets, les lymphocytes non sensibilisés à un antigène ayant un index mitotique plus faible en présence de PHA que les lymphocytes du sang circulant qui ont reçu une information antigène.

Les constatations des différents auteurs sont donc assez contradictoires. Plusieurs hypothèses sont évoquées mais le comportement des cellules lymphoïdes dans la PR reste inconnu.

2 - Corrélation entre le TTL et l'âge des sujets :

Kerber et coll. (100) ont montré qu'il y avait une diminution de la transformation blastique sous l'influence de la phytohémagglutinine chez les personnes âgées. Nos résultats ne montrent aucune corrélation entre l'âge et le TTL à la PHA. Serre et coll. (174) ne retrouvent aucune corrélation non plus entre ces deux paramètres. Il faut signaler que de nombreux facteurs interviennent dans ces calculs : qu'il n'est pas possible de dissocier thérapeutique, ancienneté de la maladie; sérologie, évolutivité. Il faudrait en effet une population de polyarthrite identiques et soumises au même traitement pour juger objectivement.

3 - Il n'existe pas de corrélation non plus entre la sérologie et le TTL; mais la critique que nous venons de faire au sujet de l'âge s'applique ici également; la population de sujets testés n'étant pas homogène.

4 - Les incidences thérapeutiques sur le TTL sont les plus intéressants à considérer.

L'action immuno dépressive des corticoïdes est bien connu il était parfaitement logique que nous la retrouvions ici.

Rappelons que pour Cooper et Amiel (39) cette action s'exerce par une stabilisation des membranes lysosomiques empêchant leur lyse qui est comme nous l'avons déjà dit, un temps essentiel dans la transformation blastique. Dorothy et coll. (61) ont étudié cette inhibition de la transformation en fonction des doses de corticoïdes. Ils trouvent une inhibition lorsque l'hydrocortisone est mise dans le milieu à une concentration variant de 0,01 ug/ml à 10 ug/ml avant la PHA.

Tous les sujets testés ont subi à un moment ou à un autre des traitements anti inflammatoires non stéroïdiens. L'action des anti inflammatoires sur la transformation blastique n'aurait pu être jugée qu'en comparant nos malades à des polyarthrites vierges de tout traitement ce qui est impossible. Rappelons toutefois les travaux récents concernant l'action de l'aspirine (dans notre étude nous n'avons pu dissocier l'aspirine des autres anti inflammatoires). Crout et coll. (1975, 42) ont montré qu'après ingestion de 900 mg d'aspirine, il y avait une suppression marquée et statistiquement significative de la blastogénèse à la PHA. Aucune corrélation n'ayant été retrouvée entre le taux plasmatique et le degré de suppression de la blastogénèse. Par contre les proportions relatives de B et T lymphocytes circulants sont respectés ainsi que la durée de vie des lymphocytes en culture. Loveday et coll. (1973, 114) ont montré in vivo que les salycilés empêchaient la multiplication des lymphocytes sur des arthrites expérimentales provoquées par des mycoplasmes.

Nous n'avons pas retrouvé de travaux analogues concernant les anti antiinflammatoires.

Cooper et Amiel (39) ont montré que in vitro, les antipaludéens en particulier la chloroquine avaient comme les corticoïdes une action stabilisante sur les membranes lysosomiales.

Nous n'avons pas retrouvé dans notre étude d'abaissement significatif de la blastogénèse par rapport aux anti inflammatoires.

De même pour les sels d'or nous ne retrouvons aucune différence significative sur la blastogénèse par rapport aux anti inflammatoires. Strong et coll. (1973, 187) ont montré également qu'il n'y avait pas de différence statistique significative par rapport à des sujets témoins.

a.1.5. - conclusion :

Le comportement du lymphocyte au cours de la polyarthrite rhumatoïde reste inconnu. Nous n'avons pas encore d'explication valable pour comprendre la diminution de son pouvoir de transformation au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Toutefois il s'agit presque toujours de sujets ayant subi de multiples traitements, et la liste des médicaments altérant la capacité de multiplication du lymphocyte s'allonge de jour en jour. Pour affirmer cette influence thérapeutique il aurait fallu étudier des échantillons de sujets correspondant à chaque traitement à des échantillons de témoins. Il semble bien toutefois que les traitements soient responsables en partie de cette diminution de la transformation lymphoblastique sous l'influence de la PHA.

a.2. - Tests cutanés :

Les résultats des tests cutanés sont colligés dans le tableau n°5. Nous ferons une étude moins approfondie sur ces résultats, car nous l'avons déjà dit, c'est le devenir de ces tests sous thérapeutique qui importe beaucoup plus que les tests isolés.

Nous constatons que pour nos 42 sujets testés, 44 % sont allergiques au vaccin CCB dont 16 % à une dilution de 1/10.

42 % sont allergiques à la candidine dont 4 % à une dilution de 1/10.000 que 70 % sont allergiques au staphylocoque, à une dilution de 60 millions dont 52 % à une dilution de 600 millions et 24 % à 6 milliards.

Parmi ces 49 malades, 17 recevaient une corticothérapie. Ce sont les observations 1, 2, 4, 5, 7, 9, 12, 18, 27, 29, 31, 35, 37, 44, 45, 46, 49. Si nous comparons les résultats (tableau 6) nous constatons qu'il n'existe pratiquement pas de différence avec l'ensemble des polyarthrites. Nous ne retrouvons donc pas ici l'effet immunodépresseur des corticoïdes que nous avons constaté pour le TTL à la PHA. Ces résultats s'expliquent aisément par la grande variabilité de la réponse cutanée d'un sujet à l'autre contrairement à la réponse à la PHA, et ces résultats confirment le fait que les tests cutanés peuvent avoir d'intérêt pour surveiller l'évolution de réactions cutanées immunitaires dans une même population.

b) - Au cours de traitements immunodépresseurs :

b.1. - Modalités du traitement :

Le chlorambucil a été administré chez 30 malades présentant une polyarthrite rhumatoïde extraits de la série que nous venons d'étudier. La dose quotidienne initiale était de 0,2 mg/kg/24 h (soit environ 6 comprimés) pendant des durées variant de 3 mois à 2 ans. D'autres traitements pouvaient être associés en particulier des corticoïdes et des anti-inflammatoires non cortisoniques. Pour notre étude nous avons distingué 2 catégories de malades :

- ceux qui recevaient le chlorambucil seul ou associé à des anti-inflammatoires,
- ceux qui avaient associé chlorambucil et corticoïdes.

Une surveillance hématologique était demandée, tous les quinze jours afin de prévenir les accidents hématologiques. Enfin en cours de traitement ce dernier pouvait être modifié : les corticoïdes dans certains cas étaient réduits

voir supprimés. Le chlorambucil lui même a été réduit dans certains cas en raison d'une dépression immunitaire satisfaisante avec une tolérance hématologique limite.

b.2. - Modalités de la surveillance :

Nous avons pratiqué au début du traitement puis tous les 3 mois pendant le traitement un bilan comportant : TTL, tests cutanés, nous permettant de surveiller l'immunité cellulaire, ainsi que des tests d'inflammation, vitesse de sédimentation, fibrine, alpha2 globulines. Une étude de l'immunité humérale : Waaler Rose, Latex, IgG, complément sérique. Au début nous pratiquons le test des rosettes qui a été ensuite supprimé, son intérêt étant discutable. Enfin nous avons relevé la lymphocytose et la leucocytose. Nous avons étudié les corrélations existant entre la dépression immunitaire, la dose thérapeutique et l'amélioration clinique. Cette surveillance a été pratiquée en cours de traitement immunodépresseur et dans quelques cas seulement après arrêt du traitement.

b.3. - Résultats des tests d'immunité retardée :

b.3.1. - Des tests de transformation lymphoblastique

Les résultats obtenus pour les 30 malades explorés sont colligés dans le tableau n°6. Nous y mentionnons également le début et la fin du traitement car un certain nombre ont encore été exploré après arrêt du traitement. (c'est le cas en particulier de l'observation n°3 qui n'a été explorée qu'après traitement).

Les moyennes retrouvées sous traitement immunodépresseurs sont :

- au début du traitement : 38,5 %
- au 3e mois du traitement : 26,7 %
- au 6e mois du traitement : 23,5 %
- au 9e mois : 25,5%
- après 1 an de traitement : 26 %

Nous constatons que le TTL est abaissé entre le début du traitement et le 3e mois de façon significative ($t = 4,8$ pour 48 degrés de liberté). Par contre entre le 3e et le 6e mois la chute du TTL n'est plus significative ($t : 1,15$ pour 34 degrés de liberté) ni entre le 6e et le 9e mois, et le 9e et le 12e mois.

Nous pouvons donc considérer que le chlorambucil présente une action immunodépressive objectivée par le TTL qui se manifeste dans les 3 premiers mois de traitement.

b.3.2. - Des tests cutanés :

L'ensemble des résultats des tests cutanés est colligé dans le tableau n°7 où nous appelons dilution n°1, 2, 3 les dilutions progressivement croissantes que nous avons déterminées plus haut. Dans l'interprétation de ces tests nous pouvons envisager 3 éventualités : 1 négativation partielle ou totale, un test douteux devient négatif, ou bien une dilution plus forte est nécessaire pour déceler l'allergie ou enfin l'allergie n'est plus retrouvée à aucune dilution.

Absence de modification de la réponse qui n'a de valeur que s'il existe une allergie. Nous ne considérerons donc comme inchangé que des tests qui étaient positifs à l'examen précédent.

Apparition d'une allergie qui n'existait pas ou recrudescence de celle-ci, cette positivation peut être partielle ou totale avec les mêmes nuances que pour la négativation.

Une analyse de ces résultats, tableau n°8, montre que sous traitement immunodépresseur, au 3e mois, 14 malades ont explorés chacun par 3 tests, soit 42 tests. Sur ces 42 tests :

- 19 étaient positifs au début du traitement,
- 14 se sont négativés,
- 5 sont restés inchangés, mais
- 12 tests se sont positivés et sont apparus pour des dilutions plus

faibles.

Donc sur ces 42 tests, 31 sont interprétables dont seulement 14 diminutions de sensibilité pour 17 réponses inchangées ou potentialisation de l'hypersensibilité cutanée. Pour les bilans suivants les proportions sont relativement identiques. Si nous calculons ces pourcentages nous obtenons les résultats suivants :

	3 mois	6 mois	9 mois	12 mois	15 mois	18 mois
baisse	45 %	55,5%	43,7%	66,6%	81,2%	50%
inchangés (positif)	16%	16,8%	12,7 %	33,4%	9,1%	0%
Hausse	39%	27,7%	43,7%	0%	9,1%	50%

Cette étude globale des tests cutanés, nous montre que dans la première année de traitement, l'influence du traitement immunodépresseur sur les tests cutanés n'est pas retrouvée puisqu'il y a davantage de malades dont l'allergie est restée inchangée ou dont l'allergie s'est accrue de malade présentant une inhibition de la réponse cutanée (le résultat observé au 12^e mois n'est pas significatif puisqu'il ne porte que sur 3 tests). Ces résultats s'expliquent par la grande variabilité de la réponse cutanée d'un sujet à l'autre.

Nous allons donc distinguer 4 groupes de sujets :

- 1 - sujets allergiques au début du traitement (ou au 3^e mois si les examens n'ont pas été pratiqués au début) à trois antigènes :
- 2 - sujets allergiques à 2 antigènes
- 3 - sujets allergiques à 1 antigène
- 4 - sujets anergiques au début du traitement.

Nous suivrons ici l'évolution en se référant au résultat du début du traitement et non au précédent test comme nous l'avons fait pour l'étude globale. Les résultats deviennent alors :

	3 mois	6 mois	9 mois	12 mois	15 mois	18 mois
baisse	44,4%	77,7%	66,6%	33,3%	91,7%	50%
inchangés	22,2%	11,1%	8,6%	33,3%	8,3%	30%
hausse	33,3%	11,1%	25%	33,3%	0%	20%
n° observ.	25,26, 27	23,26 29	13,23 25,29	26	20,25 26,29	26,23

Il nous faut remarquer que le résultat obtenu au 12e mois n'est pas interprétable car il n'y a qu'une seule observation. Le résultat au 18e mois est également discutable car sur les 2 malades testés 'l'un d'eux n°23, venait de subir une interruption de traitement pendant 1 mois. Au 3e mois de traitement il n'y a que 44,4% de tests déprimés alors que 33,3 % sont augmentés. Nous observons donc ici un retard dans la dépression immunitaire en comparaison avec les TTL qui montrait une action immunosuppressive presque maximum dès le 3e mois.

Au 6e mois, par contre l'immunodépression est plus nette, on la retrouve pour 77,7 % des tests et la différence ici est significative $p = 0,026$. Cette différence reste significative ensuite excepté pour le 12e et le 18e mois, nous avons vu les raisons plus haut.

Nous remarquerons ici que les résultats obtenus au 15e mois dans l'étude globale des tests faite plus haut s'explique par le fait que sur les 5 malades, explorés 4 appartenaient au groupe que nous venons d'étudier.

- Sujets allergiques à 2 allergènes :

	3 mois	6 mois	9 mois	12 mois	15 mois	18 mois
Baisse	64,2 %	20 %	50 %	75 %		
=	14,2%	20%	16,6%	0%		
hausse	21,4%	160%	33,3%	25%		
N° observ.	1,8,9, 12,14,24	9,24	9,24	9,12		

Les résultats sont ici très discordants d'un bilan à l'autre, ceci s'explique d'une part par le petit nombre de sujets explorés et d'autre part par un plus grand nombre d'allergie apparaissant en cours de traitement.

Sujets allergiques à 1 allergène :

Le nombre de sujets testés est insuffisant pour permettre une étude à 3 mois nous n'avons que 4 tests interprétables dont 2 inchangés, une augmentation et une diminution de sensibilité.

A 6 mois, 2 tests montrent une diminution, à 9 mois aucun test, à 12 mois 1 test inchangé et à 15 mois 1 test augmenté et un test diminué. Les résultats sont là encore discordants.

Sujets anergiques au début du traitement :

Ce sont les observations n°7 et n°11, 5 tests sur les six pratiqués deviennent positifs au 3e mois, au 6e mois, pour l'observation n°7, un des tests sur les 3 se négative alors qu'un autre devient plus sensible.

En conclusion de cette étude sur les tests cutanés, nous pouvons donc affirmer que ces tests ne présentent pas un intérêt constant pour surveiller la dépression de l'immunité, les réponses étant variables d'un sujet à l'autre. Toutefois leur intérêt est certain lorsque au début du traitement les sujets testés présentent une allergie évidente aux antigènes utilisés. Ces tests montrent alors que la dépression immunitaire apparaît de façon significative au 6e mois de traitement, c'est à dire plus tard que la dépression objectivée par le TTL et ceci se conçoit si l'on se rappelle que la transformation lymphoblastique se produit à un stade précoce de la réponse immunitaire.

b.3.3. - de la lymphocytose :

Les résultats obtenus en cours de traitement et après traitement sont consignés dans le tableau n°9. Nous constatons qu'au 3e mois nous obtenons un

abaissement significatif du nombre de lymphocytes : abaissement en moyenne de 43%. Seulement dans 2 cas, obs. 7 et 15 il y a eu augmentation de leur chiffre :

	Début	3 mois	6 mois	9 mois
lymphocytose	1033	550	572	738
Variation par rapport au test précédent		43%	4%	24%

Variations de la lymphocytose sous l'influence du traitement immuno-dépresseur.

A partir du 6e mois l'abaissement de la lymphocytose n'est plus significatif par rapport au résultat obtenu au 3e mois. ($t = 2$). Les résultats obtenus au 9e mois ne sont pas interprétables le nombre de cas étant insuffisant. Nous pouvons donc rapprocher ces constatations des résultats obtenus pour les tests de transformation lymphoblastique. Il existe une corrélation entre ces 2 examens.

b.4. - Evolution des tests d'immunité humorale :

Ces tests sont : Waaler Rose, latex, IgG, complément sérique.

b.4.1. - Waaler Rose et test au latex :

Les résultats pendant et après traitement immunodépresseur sont portés dans le tableau n°10, l'étude globale de ces tests montre dans le tableau suivant que leur modification n'est pas significative puisqu'il y a davantage de sérologies inchangées ou augmentées que de diminution de la sérologie. Il faut donc là également rechercher si les diminutions de la sérologie sont corrélées avec la chute des TTL ou de la réactivité cutanée.

	3 mois		6 mois		9 mois	
	WR	Latex	WR	Latex	WR	Latex
baisse	4	4	1	1	2	1
=	5	5	2	2	1	2
hausse	3	3	1	1	0	0
Total	12		4		3	

Evolution de la sérologie sous traitement immunodépresseur

Sérologie	Baisse	inchangé	Hausse
3 mois	moyenne:26,2%	29,6%	26%
6 mois	25%	24,5%	29%
9 mois	20 %	29%	

Corrélations entre les TTL et la sérologie.

Il n'existe aucune corrélation entre les variations du TTL et les variations de la sérologie.

Compte tenu du fait que les tests cutanés ne sont interprétables que lorsqu'il y a allergie avec 3 antigènes, au début du traitement; nous ne pouvons pas comparer les variations de ces tests à celle de la sérologie, car les sujets dont la sérologie s'est négativée ne sont pas forcément ceux qui étaient allergiques au 3 antigènes.

b.4.2. - IgG - complément sérique :

Les résultats figurent dans le tableau n°11, les moyennes obtenues à chaque bilan sont les suivantes :

	Début			3 mois			6 mois			9 mois			12 mois		
	IgG	C'H ₅₀	C ₃ ID	IgG	C'H ₅₀	C ₃ IG	IgG	C'H ₅₀	C ₃ ID	IgG	C'H ₅₀	C ₃ ID	IgG	C'H ₅₀	C ₃ ID
moyenne	14,6	61	159	15,2	56,3	166	15	-	-	15	21,7	85	9,5	58,8	145
Nb.sujets		26			5			1			1			1	

Les modifications de ces résultats sous traitement ne sont pas significatifs. Mais le nombre de sujets testés est insuffisant : après le 3e mois un seul sujet était testé.

L'analyse des résultats concernant l'immunité humorale montre que le traitement immunodépresseur n'a aucune influence sur ce type de défense.

b.5. - Evolution des tests d'inflammation :

L'ensemble des résultats pendant et après traitement immunodépresseur est colligé dans le tableau n°12. L'étude globale des tests d'inflammation par le calcul des moyennes ne montre pas de variation significative sous l'influence du traitement immunodépresseur. Ces moyennes figurent dans le tableau suivant :

	Début			3 mois			6 mois			9 mois			12 mois		
	VS	Fig.	Gb	VS	Fig.	G2b	VS	Fig.	G2b	VS	Fib.	G2b	VS	Fib.	G2b
moyenne	84	5,69	9,66	84	5,28	8,34	75	4,70	8,8	73	4,50	12	95	4,40	
Nb cas	27	26	27	17	5	5	7	1	2	4	1	1	1	1	

Le nombre de cas suivis au delà du 3e mois est insuffisant. Nous allons rechercher s'il y a corrélation entre les variations des tests d'inflammation et les variations des tests d'immunité cellulaire et humorale. Le tableau suivant montre la comparaison entre les variations de la vitesse de sédimentation et les variations des , les tests cutanés et de la sérologie au 3e mois.

VS	50 %	50 %	Inchangée	hausse
observ.n°	2, 8	7, 23, 28, 30	9,15,21,25,29	1,4,12,22,26,27
TTL	25%	30 %	28%	22%
test cutan.	75% de b.	60% de h.	75% de b. 25% inchang.	50% de b. 16,5% inch. 33,3 % de h.
W.R.	50 % b	66,6% de b 33,3% de h.	33,3% de h. 66,6% inch.	66,6% de b. 33,3% d'inch.

Les résultats indiquent qu'au 3e mois il n'existe aucune corrélation entre ces 4 tests.

Au 6e mois les résultats sont les suivants :

VS	50%	50 %	Inchangée	Hausse
obs.N°	23	7,9,14,15,24	-	18
TTL	25%	25%		22%
Test cutan.	test sur 3: b. 1 t. sur 3 : h	3 t. sur 8 : b/ 3 t. sur 8 : h		& test sur 1 : b
W.R.	une baisse	2 inchangés 1 baisse		

Ces résultats sont trop fragmentaires pour être interprétables. Nous pouvons cependant noter que lorsque la VS est abaissée la moyenne des TTL est de 25% alors qu'elle est au 6e mois de 23,5% pour l'ensemble des sujets, il n'y a donc pas de corrélation entre ces résultats. Nous pouvons faire la même remarque au sujet des tests cutanés compte tenu du fait que les sujets étudiés ici ne sont pas obligatoirement ceux qui étaient allergiques aux 3 antigènes au début du traitement. Nous ne pouvons poursuivre cette comparaison au delà du 6e mois, car le nombre de cas est insuffisant.

b.6. - Corrélations des tests avec l'évolution clinique :

Les résultats cliniques sont colligés dans le tableau n°13. Nous avons apprécié ces résultats sur des critères objectifs et subjectifs. Critères objectifs : temps de dérouillage matinal, tuméfaction articulaire, mobilité articulaire. Réduction des doses de corticoïdes, diminution de la vitesse de sédimentation.

Critères subjectifs : douleur, amélioration fonctionnelle. Ces résultats ont ensuite été cotés de 0 à 4 croix :

- 0 = aucune amélioration ou aggravation
- + = légère amélioration
- ++ = amélioration
- +++ = rémission.

Les poussées ou rechutes sont notées.

Ces résultats nous montrent que 46 % des malades sont améliorés dès le 3e mois sous traitement immunodépresseur alors que seulement 7,7% présentent une rémission. Par contre au 6e mois 59% des malades sont en rémission. En conséquence nous pouvons affirmer que la rémission clinique se manifeste plus tardivement que la chute de la transformation lymphoblastique et qu'elle est contemporaine de la dépression de la réactivité cutanée (en sachant que celle ci n'est interprétable que s'il existe au début du traitement une allergie aux trois antigènes).

b.6.1. - Corrélations entre les résultats cliniques et les TTL :

Résultats cliniques	0	+	++	+++
TTL	31%	27,5%	28%	23%

Les calculs montrent qu'il n'existe aucune différence significative entre les TTL des sujets améliorés et les résultats nuls. $t \leq 2$. Par contre il existe une différence significative entre les rémissions et les améliorations ($t = 2,3$ pour 30 degrés de liberté). Les rémissions cliniques sont donc obtenues lorsque le TTL est abaissé au dessous de 25%.

b.6.2. - Corrélations entre les résultats cliniques et les tests cutanés.

Résultats cliniques	0	+	++	+++
Test étude globale	33%	40%	65%	59%
Tests posit. au début			77%	71%

Evolution des tests cutanés.

Ce tableau mentionne le pourcentage de négativation des tests. Sur la première ligne ces tests sont pris dans leur ensemble. Sur la seconde, ligne nous ne considérerons que les tests qui étaient positifs au début du traitement.

Ces résultats montrent que dès l'amélioration clinique, nous obtenons une diminution significative de la réactivité cutanée. Cette amélioration s'observe lorsque 77 % des tests sont diminués ou négativés, or ce taux de négativation s'observe nous l'avons vu au 6e mois.

b.6.3. - Corrélations entre les résultats cliniques et la sérologie :

Résultat clinique	0	+	++	+++
W.R.	baisse 1/1	baisse 5/7	baisse 3/7	baisse 6/9

Les corrélations ici sont beaucoup moins nettes. En cas de résultat nul (nous n'avons qu'un seul cas), il y a eu diminution de la sérologie. En cas de légère amélioration il y a eu diminution de la sérologie 5 fois sur 7 cas, et 6 fois sur 9 dans les rémissions. Ces variations de la sérologie ne sont donc pas parallèles aux variations de l'immunité cellulaire et aux résultats cliniques.

b.7. - Influence de la dose thérapeutique :

Nous étudierons le déterminisme des doses uniquement sur les tests d'immunité cellulaire puisque, nous l'avons vu, seul ceux ci sont influencés par cette thérapeutique. Les doses figurent dans le tableau n°14.

b.7.1. - Sur les tests de transformation lymphoblastique :

Les TTL obtenus en fonction de la dose thérapeutique sont les suivants :

Dose reçue	12 mg	10 mg	8 mg	6 mg	4 mg	2 mg
TTL	27,7%	24,5%	37,1%	22,5%	25,7%	24%

Il n'y a donc pas de variations significatives des TTL entre les différentes doses. Les sujets qui recevaient 6, 4 ou 2 mg avaient reçu au début de leur traitement 10 ou 12 mg. Cette dose avait dû être réduite en raison de leucopénie. Dans tous les cas la dose initiale avait permis d'obtenir une dépression immunitaire et l'amélioration clinique. Ces résultats montrent que la dépression de l'immunité peut être dans certains cas maintenue avec des doses faibles de chlorambucil.

b.7.2. - Sur les tests cutanés :

Les pourcentages de diminution de réponses cutanées aux injections d'antigènes en fonction de la dose sont les suivants :

Dose	12 mg	10 mg	8 mg	6 mg
diminution des tests cutanés	38%	50 %	55%	55%

Le taux plus faible de diminution de réactivités cutanées observées avec la dose de 12 mg s'explique par le fait que cette dose était dans la plupart des cas la dose initiale et que au début du traitement la dépression immunitaire n'était pas encore obtenue. Avec des doses de 10-8 ou 6 mg les réponses sont identiques pour la même raison que nous avons évoquée à propos des TTL. Nous n'avons pas suivi les réponses cutanées avec des doses de 4 et 2 mg.

5.8. - Discussion :

Nous avons recherché dans la littérature les résultats obtenus par différents auteurs pour les comparer à ceux que nous avons obtenus et tenter de comprendre le mode d'action du chlorambucil dans la polyarthrite rhumatoïde.

1 - TTL

Boutoux et coll. (23) ainsi que Tennenbaum et coll. (188), Sauvezie et coll (170) observent une diminution de la réponse lymphocytaire à la phytohéماغlutinine sous immunodépresseurs précocement : dès le 15e jour du traitement, Pour notre part nous avons retrouvé cette action dès le 3e mois, mais elle reste encore insuffisante pour obtenir les rémissions qui ne s'observent qu'au dessous de 25%. Boutoux et coll. estiment qu'un TTL inférieur à 30% est un indice valable d'efficacité du traitement.

Sauvezie et coll. (170) remarquent que le chlorambucil produit des effets plus rapides, plus marquées sur le test que sur la polyarthrite, ce que nous confirmons dans notre étude. Plus récemment (171)(1974) il montre par l'étude de la mobilité électrophorétique des lymphocytes que les T lymphocytes diminuent en 2 à 3 semaines de traitement à la dose de 12 mg/jour alors que le cyclophosphamide agirait plutôt sur les lymphocytes B.

2 - Test cutanés :

Ryckewaert et coll. (164) ont étudié la réactivité cutanée sous immunodépresseurs par l'injection de tuberculine, varidase, antigène ourlien, candidine et DNCB et ont montré une action dépressive à des doses de 12 mg par jour pendant au moins deux mois, à des doses inférieures les modifications sont beaucoup moins nettes. Dans notre expérience, la dose employée n'a pas toujours été de 12 mg (seulement dans 30 % des cas), mais les modifications de la réactivité cutanée n'apparaissent qu'au 6e mois. Dans une autre expérience, Lermusiaux et coll. (110) montrent qu'à la dose de 6 mg par jour pendant 1 mois les tests demeurent inchangés alors qu'ils se négativent avec 12 mg pendant 2 mois. D'autre part, ils retrouvent une corrélation entre les résultats cliniques et la négativation des tests. Ces auteurs signalent également l'importance du choix des antigènes. Tous les sujets ne présentant pas une immunité naturelle aux mêmes antigènes. Pour éviter cet inconvénient, ils préconisent l'emploi du DNCB auquel tous les sujets peuvent s'immuniser en quelques semaines après un simple contact.

Strong et coll. (187) utilisant la tuberculine, l'histoplasmine et le candida ne trouvent pas de différence dans la réactivité cutanée de sujets recevant du cyclophosphamide et ceux recevant des sels d'or. John E. Curtis et coll. (46) ne constatent pas non plus de diminution de la réactivité cutanée au cours du traitement par le cyclophosphamide, alors que la transformation lymphoblastique inhibée.

Le TTL serait donc un test plus sensible pour apprécier la dépression immunitaire, ce qui confirme notre impression, il diminue plus tôt que la réactivité cutanée et annonce l'amélioration clinique qui est contemporaine de la diminution de la réactivité cutanée.

3 - Lymphocytose, leucocytose :

Les résultats obtenus par les différents auteurs concernant l'évolution de la lymphocytose sous chlorambucil sont assez contradictoires. Pour notre part

nous constatons une chute significative au 3e mois de traitement, contemporaine de la chute du TTL ce qui paraît logique. Renier et coll. (151, 1967) ne constatent pas d'abaissement du nombre de lymphocytes, leur nombre baisserait moins que le nombre des leucocytes. Ils ne constatent pas de corrélation entre le nombre de lymphocytes et le résultat clinique. M.F. Kahn et coll. (96) aboutissent à la même conclusion et précisent que les chutes leucocytaires rapides, qui entravent la continuation d'un traitement prolongé à relativement fortes doses sont souvent associées à de mauvais résultats. De Seze et coll. (58) par contre observent une baisse importante des lymphocytes par rapport aux polynucléaires, sans corrélation avec la dose reçue. Bontoux et coll. (24) ajoutent qu'il y a corrélation entre l'efficacité thérapeutique et le pourcentage de chute des polynucléaires mais non avec le pourcentage de chute des lymphocytes; Strong et coll. (187) observent également une baisse du nombre des lymphocytes avec le cyclophosphamide mais seulement au 6e mois. Cayla et Rondier (34) rapportent que sous chlorambucil la chute intéresse de façon sensiblement identique les polynucléaires et les lymphocytes. Sauvezie (171) rappelons le par la migration électrophorétique des lymphocytes montre un abaissement de la population rapide (T lymphocytes) expliquant la lymphopénie et corroborant les résultats des TTL à la PHA. Le cyclophosphamide agirait plutôt sur la population lente (B lymphocytes).

4 - Sérologie et test d'immunité humorale :

Dans notre expérience les variations de la sérologie ne suivent pas celle des tests d'immunité retardée et ne sont pas non plus corrélés avec les résultats cliniques. Cayla et Rondier (34) au contraire observent une corrélation avec les résultats cliniques. Bontoux et coll. (24) retrouvent également cette corrélation pour la réaction de Waaler Rose mais non pour le test au latex. Pour Renier (152) l'amélioration des signes biologiques (dont la chute de la sérologie) apparaît en retard sur l'amélioration clinique. M.F. Kahn et

Bedoiseau (96) après avoir trouvé une corrélation reviennent sur cette constatation, ils constatent alors que cette relation existe simplement si on la recherche au bout de 1 an de traitement intensif. Cette constatation est faite également par Renier, Deshayes et coll. (151), De Seze et coll. (58) n'ont pas retrouvé de corrélation. Il est donc probable pour nos malades que le traitement n'a pas été assez intensif ni prolongé pour mettre en valeur cette chute de la sérologie de façon significative, d'autant plus qu'elle apparaîtrait tardivement par rapport à l'amélioration clinique.

5 - Tests d'inflammation :

Nous n'avons retrouvé aucune corrélation entre ces tests en particulier la vitesse de sédimentation et les autres tests, ni avec les résultats cliniques Cayla et Rondier (34) constatent une liaison significative avec l'amélioration mais ils signalent un certain nombre de discordances. Bontoux et coll. (24) retrouvent également cette corrélation ainsi que Renier (151) mais elle n'est pas constante. Pour M.F. Kahn et coll. (96) ces signes d'inflammation ne disparaissent que tardivement dans les bons résultats : seulement au bout de 6 mois un an donc avec un certain retard.

6 - Dose thérapeutique :

L'évolution des tests d'immunité retardée n'est pas corrélée avec la dose thérapeutique dans notre expérience, cette constatation a été faite récemment (1975) par Renier et coll. (150) la dose efficace étant très variable d'un malade à l'autre, la tolérance hématologique est elle aussi très variable.

b.9. - Conclusion

Le test de transformation lymphoblastique en présence de PHA apparaît comme un test sensible permettant de mettre en évidence précocement une baisse de l'immunité cellulaire, en corrélation avec la chute du nombre des lymphocytes dont elle est le témoin direct, elle sera suivie de la diminution de la réactivité cutanée qui n'est intéressante à considérer que si le sujet testé présente une immunité naturelle aux antigènes injectés, une méthode plus exploi-

table que la nôtre consisterait donc à utiliser la DNCB. Cette diminution de la réactivité cutanée est contemporaine de l'amélioration clinique et elle est suivie des modifications des tests d'immunité humorale et d'inflammation : abaissement de Waaler Rose et de la vitesse de sédimentation, en particulier. Nos résultats montrent que l'efficacité thérapeutique est obtenue lorsque le test de transformation lymphoblastique à la PHA est abaissé au dessous de 25 % et que les 2/3 des tests cutanés sont soit négativés, soit diminués d'intensité.

B - Après traitement immunodépresseur :

Nous étudierons surtout les variations des paramètres qui étaient modifiés de façon significative en cours de traitement, c'est-à-dire les TTL à la PHA, les tests cutanés et la lymphocytose. Plus accessoirement la sérologie et la vitesse de sédimentation. Cette étude comporte deux étapes : les variations dans le temps et les corrélations avec l'évolution clinique.

3.C.1 - Variation des tests d'immunité retardée dans le temps :

	Arret	3 mois	6 mois	9 mois
TTL	22%	30 %	37,7%	34,5%
tests cutanés		7/17; h. 4/17 =	1/1 h.	3/3 h.
lymphocytose	328	677	824	1190

Nous constatons au 3e mois après arrêt du traitement une augmentation significative du TTL ($t = 2,5$) au 6e mois, l'augmentation par rapport au 3e mois n'est plus significative ($t = 1,7$). Les résultats des tests cutanés sont peu interprétables. Nous constatons au 3e mois après l'arrêt que 7 tests sur 17 sont positivés ou augmentés d'intensité, que 4 restent inchangés alors que 6 autres se négativent ou diminuent d'intensité. On ne peut donc pas encore parler d'augmentation de la réactivité cutanée immunitaire. Au 6e mois, nous n'avons

qu'un seul test qui s'est positifé et au 9e mois 3 tests qui ont augmenté. La lymphocytose, connue au cours du traitement suit les variations du TTL, elle augmente de façon significative au 3e mois après l'arrêt (t = 2) les variations ne sont ensuite plus significatives par rapport au 3e mois.

Nous n'avons suivi l'assérologie après traitement que chez 4 malades : au 3e mois après arrêt 2 fois elle avait baissé et une fois elle était inchangé au 9e mois dans un cas elle était inchangée.

Les variations de la vitesse de sédimentation ne sont pas non plus significatives alors qu'elle est en moyenne de 79 à l'arrêt 3 mois après elle est de 68, et 9 mois après à 30.

La chronologie dans les variations des tests d'immunité semble donc ici être la même que pendant le traitement à savoir que les variations du TTL sont les plus précoces, il s'élève alors que les réactions cutanées ne se sont pas encore modifiées. Il ne nous est pas possible de préciser quand ces tests cutanés augmentent étant donné le nombre insuffisant de cas suivis.

3.C.2 - Corrélations des tests d'immunité avec les résultats cliniques :

	Rechute	+	++	+++
TTL	34,6%	35% 1 cas	30% 1 cas	29%
Tests cutanés	7 h./13 6 b./13	1 h/1		1 h /3 2 b./3
Lymphoc.	871			

La TTL au moment de la rechute est 34,6 % alors qu'il est de 29% lors que la rémission clinique persiste, cependant nous n'avons pas trouvé de différence statistiquement significative, le nombre de cas étant insuffisant (t = 1,4) nous n'avons que 6 cas dans chacune de ces 2 catégories. Il semble toutefois que

lorsque la TTL s'élève au delà de 30% on observe des rechutes cliniques.

Les tests cutanés sont peu interprétables. Nous avons là également un nombre insuffisant de cas. Nous avons constaté qu'au moment de la rechute 7 tests sur 13 avaient augmenté d'intensité ou s'étaient positivés, mais les 6 autres avaient diminué. Cette discordance dans les résultats s'explique par le fait que 5 malades sur les 8 testés ici (obs. 1,2,10,16,30) avaient présenté leur rechute dans les suites immédiates de l'arrêt, ce traitement ayant été interrompu en 3e mois en raison d'une intolérance hématologique. Le traitement a donc pu dans cas 5 cas abaisser le TTL mais n'a pas été suffisamment prolongé pour inhiber la réactivité cutanée d'où cette discordance dans les résultats. Il est probable que si nous avions pu prolonger ce traitement suffisamment longtemps, les rémissions auraient été plus longues comme ce fut le cas pour les observations n°3 et 24 et les tests cutanés auraient été corrélés avec l'évolution clinique.

La moyenne du nombre de lymphocytes pour 5 malades ayant présenté une rechute est de 871 alors qu'au moment de l'arrêt du traitement elle était de 328, ce chiffre varie là encore en corrélation avec le TTL à la PHA. Nous n'avons pas les chiffres pour les autres catégories de résultats cliniques.

La sérologie au moment de la rechute chez 3 sujets était inchangée par rapport à l'arrêt 2 fois et abaissée 1 fois. Lors de la rémission, elle était inchangée 1 fois et abaissée une fois. La VS au moment de la rechute était à 86 (moyenne de 4 malades) à 40 pour 2 sujets lors de la rémission, 112 dans un cas qui était amélioré et 23 pour un autre légèrement amélioré, mais ces résultats sont trop fragmentaires pour être significatifs.

3.C.3 - En conclusion :

Après traitement immunodépresseur les variations des tests d'immunité retardée semblent varier dans l'ordre inverse des modifications observées sous

traitement. Le test le plus sensible qui est le TTL à la PHA s'élève dans les mêmes délai que sous traitement c'est à dire en 3 mois de façon significative, il parvient dans ce temps à passer le seuil des 30% qui semble bien être (bien que nous n'ayons pas pu le vérifier statistiquement) le taux au delà duquel survient la rechute clinique. A 3 mois les tests cutanés ne sont pas encore modifiés, nous n'avons pas pu déterminer les délais de réapparition de la réactivité cutanée, ni son degré au moment des rechutes en raison du nombre insuffisant de cas. Les autres tests en dehors de la lymphocytose qui suit les mêmes variations que le TTL, ne varient pas en corrélation avec les tests d'immunité ce qui laisse supposer que le chlorambucil agit bien par son action immunodépressive et non par une action antiphlogistique associée non spécifique comme le pensent Bontoux et coll. Les travaux récents de Sauvezie, Rampon et coll. (170) par les marquage isotopique par le carbone 14 montrent une concentration élevée de chlorambucil dans le thymus et le marquage des cellules médullaires s'inscrivent en faveur d'une action principalement immunodépressive de ce cytostatique.

3.d - Confrontation de nos résultats avec ceux des autres auteurs :

3.d.1. Avant traitement immunodépresseur :

3.d.1.1. - TTL

Le taux moyen de transformation lymphoblastique retrouvé dans la polyarthrite rhumatoïde sans traitement immunodépresseurs pour les différents auteurs est donné dans le tableau n°15.

SERRE et coll. (176) trouvent également une différence **statistique-**mentsignificative avec la population témoin. Ils ne proposent pas d'explication à cette discordance. Sans fournir de chiffre ils ne retrouvent pas non plus de corrélation entre la réponse lymphocytaire et l'âge des sujets explorés.

Par contre Bontoux et coll. (23) ne trouvent pas de différence statistiquement significative avec une population témoin. Ils n'observent pas non plus de corrélation entre le TTL et la dose de corticoïdes que recevaient cer-

tains malades, ce qui est en contradiction avec nos résultats.

Sauvezie (172) et Curtis (42) par la méthode d'incorporation de la thymidine tritiée trouvent également des taux plus bas que chez les témoins; mais les sujets explorés par Sauvezie recevaient de fortes doses de corticoïdes.

A l'exception de Boutoux et coll. nos résultats sont donc concordants avec ceux des autres auteurs et concluent à une diminution de la réactivité du lymphocyte à une stimulation antigénique au cours de la Polyarthrite Rhumatoïde.

3.d.1.2 - Tests cutanés

Nous n'avons pas comparés les résultats des tests cutanés chez nos malades avec ceux des témoins; nous pouvons noter toutefois que pour Lermusiaux (110) les résultats obtenus avec la Varidase, l'antigène ourlien, la Candidine et la DNCB ne diffèrent pas des résultats obtenus chez les témoins. Par contre la réaction cutanée tuberculinique est moins souvent positive chez les polyarthritiques (22 % des cas) que chez les témoins (48% des cas) comme dans la maladie lupique. La signification de ce fait demeure inconnue.

Serre et coll. (175) au contraire ne trouvent pas de différence significative entre les résultats des ID à tuberculine chez les polyarthritiques (68,6% de positivités) et chez les témoins (77,6 % de positivités). Whaley et Wasman (194) trouvent également des résultats identiques chez les polyarthritiques (57,7 % de positivités) et les témoins (61% de positivités).

3.d.2. - Au cours de traitements immunodépresseurs :

3.d.2.1. - TTL à la PHA

Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature d'étude sur l'évolution du TTL dans le temps sous thérapeutique immunodépressive. Toutefois sans donner de chiffres; Sauvezie (170) affirme que la diminution des réponses lymphocytaires apparaît entre la 2e semaine et la fin du traitement.

Boutoux et coll. (23) et Tennebaum (188) notent cette chute du TTL dès le 15^e jour également.

Boutoux a étudié les corrélations entre le TTL et les résultats :

TTL	Bons résultats	Résultats partiels ou échecs
Boutoux, 30 %	100 %	44 %
30 %	0 %	56 %

Il en déduit que pour obtenir un résultat il est nécessaire d'obtenir un abaissement du TTL au dessous de 30 %. Cet abaissement doit être de 25 % dans notre étude. Sauvezie (170) exige un index d'incorporation de la thymidine tritiée inférieur à 10.

3.d.2.2. - Tests cutanés

L'évolution des tests cutanés sous chloraminophène n'a été étudiée à notre connaissance que par Lermisiaux, Ryckewaert et coll. (164). Les résultats sont consignés dans le tableau suivant qui indique le pourcentage de négativation partielle ou totale des tests dans le temps.

	2 mois	3 mois	6 mois
Lermisiaux	88,8%		100 %
	9 cas		7 cas
personnels		44,4 %	77,7 %

Lermisiaux trouve donc une anergie significative dès le 2^e mois alors que nous ne l'obtenons qu'au 6^e mois. Mais il insiste sur la nécessité pour obtenir cette anergie d'une posologie suffisamment élevée (12 mg/jour) car la réactivité cutanée demeure inchangée avec une posologie inférieure. Par contre, il note une corrélation parfaite entre les résultats cliniques et les tests : 100% de tests négatifs dans les bons et très bons résultats (77 % dans notre expérience).

Strong (187) Curtis (46) ont étudié ces tests sous l'influence du cyclophosphamide et n'ont pas constaté de modifications des tests.

De Seze (58) dans 15 cas n'a pas observé de modifications des réactions cutanées à la tuberculine à 10 unités avant et après traitement par le Chlorambucil.

3.d.2.2. - Vitesse de sédimentation :

Les modifications de la VS pour les différents auteurs sont donnés dans le tableau n°17 pour Cayla (34), 61 % des cas présentent une diminution de la VS et cette chute est corrélée avec les résultats cliniques contrairement à ce que nous avons observé.

Kahn (96) sans donner de chiffre précis qu'il n'y a pas de corrélation entre la VS et le résultats clinique, toutefois si on examine les résultats au bout de 6 mois et 1 an, on voit que les bons résultats cliniques finissent avec un long retard par voir leurs signes biologiques d'inflammation disparaître

Pour Renier (150) au contraire les variations sont très significatives; elles surviennent dans 77 % des cas. Dans les bons résultats, la chute est supérieure à 50 % et survient après 3 à 4 mois de traitement, alors que dans les échecs la VS reste inchangée.

Boutoux (24) retrouve 58 % de VS abaissée, corrélés avec de bons résultats cliniques.

De Seze (58) trouve la VS abaissée dans 57 % des cas mais les modifications restent selon lui sans corrélation avec les résultats cliniques.

Pour notre part, nous ne retrouvons pas d'abaissement significatif de la VS, 40 % des cas à 6 mois alors que les autres cas voient une VS augmentée ou inchangée et pas de corrélation avec les résultats cliniques.

3 -d.2.4. - Lymphocytose :

Les chutes de la lymphocytose sous traitement sont mentionnées dans le tableau n°17. Il n'est pas précisé dans quels délais surviennent ces chutes. Dans notre expérience nous l'observons dès le 3e en corrélation, nous l'avons vu avec les TTL à la PHA.

Pour Cayla (34) si la leucopénie est corrélée avec les résultats cliniques, il n'y a par contre pas de corrélation entre les variations de la lymphopénie et l'efficacité du traitement, Kahn (96) ne décèle pas non plus de corrélation entre les variations de l'hémogramme leucocytaire et l'état clinique. Ces deux auteurs ne donnent pas de chiffre.

Sauvezie (170) constate un abaissement significatif de la lymphocytose corrélié avec les résultats cliniques.

Renier (150) ne constate pas de baisse significative et aucune corrélation avec le résultat clinique. Boutoux (24) rapporte une corrélation entre la leucocytose et le résultat clinique, mais il ne retrouve pas avec la lymphocytose.

Enfin De Seze observe une chute importante de la lymphocytose corrélée avec les bons résultats. Dans notre expérience nous retrouvons cette corrélation avec l'amélioration clinique, mais cette amélioration survient plus tardivement.

3.d.2.5. - Sérologie

Les diminutions de la sérologie obtenues par les différents auteurs figurent dans le tableau n°17.

Cayla et Rondier (34) observent une corrélation avec les résultats cliniques. Kahn (96) aboutit à la même conclusion à condition de rechercher ces modifications après un an de traitement intensif. Renier (150) observe également des modifications corrélées avec les résultats cliniques.

Sauvezie (170) par contre ne retrouve aucune corrélation alors que Boutoux (24) la retrouve pour la réaction de Waller Rose uniquement. Enfin de

Seze (58) ne constate aucun parallélisme. Ce fut le cas également dans notre étude. Ces diverses publications montrent qu'il existe une grande discordance dans les résultats obtenus.

3.d.3. - Après traitement immunodépresseur :

Peu d'auteurs ont étudié l'immunité cellulaire des PR après arrêt du traitement immunodépresseur.

Boutoux (24) a suivi 9 malades. Il a observé 4 bons résultats persistants avec un TTL qui restait inférieur à 30 %. Les rechutes s'observaient pour une élévation du TTL au delà de 30 %. Tennenbaum avait également fait cette constatation. Ces résultats confirment ceux que nous avons retrouvés dans notre étude

Sauvezie (170) chez trois malades a observé une positivation du TTL six semaines avant la survenue de la rechute. Il constate un délai d'environ six semaines entre l'ascension du TTL et la reprise du processus inflammatoire permettant d'envisager un traitement préventif.

Nous n'avons pas retrouvé de travail sur l'étude de la réactivité cutanée immunitaire après arrêt du traitement immunodépresseur.

NOM	n°	TTL	Age	Age de début	Durée évol.	Stade cliniq.	V.S.	IgG	NFS	Latex
ECORASSE	1	33%	58	48	10	III	90	10/20	4,5 10300	
GOLMICHE	2	8 %	52	32	20	III	87	-	4,1 6500	++
COLIN	3	39%	58	55	3	II	130	13,50	3 m. 5400	++
JAMOTEAU	4	45%	58	37	21	UUU	83	21	4,1 10600	++
BARBET	5	20%	48	28	16	III	60	15	4,1 5300	+
DOVAL	6	48%	77			III	112	+20	4,4 5900	++
QUEUDRUE	7	40%	63		16	II	41	14,5	4,1 7900	++
REQUIER	8	48%	68		20	II	127	6	3,1 9800	-
FORESTIER	9	28%	50		10	III	88	10	4,8 8500	++
ENGUEHAAC	10	58%	58		3	III	25	10	4 m 2700	++
LEGACQ	11	15%	70		13	II	72		2,9 8200	+++
BONDIE	12	40%	35		11	I	110	18	3,7 3900	+++
MARTEL	13	55%	47		16	II	50	15	3,9 3900	++
LEMAILLER	14	65%	50		8	II	106	12	4,3 4200	+++
LEPEE	15	45%	67	66	1	II	120	14	3,9 4600	+
COLLET	16	58%	16	10	6	I	95		3,9 10200	-
RUELLE	17	35%	55		10	II	117	16	3,4 4600	+
VARIN	18	50%	65		?	?	53	13	4,7 11100	+++
MAUFFRAIS	19	52%	65		10	II	-	-	4,3 5800	?
DUPREYS	20	50%	63		7	II	100		4,6 8200	+++
NOEL	21	55%	49		2	I	57		4,2 11000	+

N°	WR	Ros. ‰	FAN	C.LE.	Histol.	Liquide articul.	Traitement TTL	Antécéd.	Divers association
1		1,5 -	-	-	Synov. rhumat.	9020 El. 70%Pl 50% Rg	Cortanc.5mg Gliphanan 4cp		Pas de chloraminoph.
2	1/256		-	-	-	-	Quiner, Kenac retard ts 20 j		Hypercorticisme.arret Chloram. 3m pour ané- mie+leucopénie
3	1/56	7	+	-			Indocid; Brufen	anémie ss auto AC	pas de chloraminoph.
4	1/64	5	-	-			Aspir.4cp+Glifan 3cp+Cortancyl 5mg		
5	1/32	5	-	-			Indocid100+Célest. 1+tran: cop.3+échy- nyl oestradiol		
6	1/16	8	-	+			Brufen 4 c Glifan 4g		
7	1/8	6	-	-			Synacthène	ulcère estomac	
8	1/64	71	-				Bevifred' 2 Plaquel 1		
9	1/64	3	-	-	Synov. rhumat.		Cortanc.15mg+ allo crysine 10cp.+ as- pirine 4cp		
10	1/54	2,5	-	-			Rien, Antiinflam.		E. de Felty
11	$\frac{1}{256}$	17	-	-			D-pénicil.+cortic.		Sygmoidite;épisode infec.urin.et Bronch.
12	$\frac{1}{128}$	8,5	-	-			Rien	2hém. dig.	
13	$\frac{1}{128}$				Asp.comp. av.PR non évol.		Brufen 6 Aspirine		
14	$\frac{1}{128}$	18				59680El 90%PN, 90%Rg. Cristaux	Célestène 2 cq		Hypercorticisme
15	$\frac{1}{16}$	19			synov. rhumat.	-	RP19, arrêt cort. 10 j.		
16	-		-				Aspir.3,Plaquel- nil:3,Indocid:3 RP19		
17	$\frac{1}{64}$	10							
18	$\frac{1}{128}$	3	-	-			Aspegic, Indocid		
19	$\frac{1}{512}$	?	?	?			Indocid.supp.		
20	$\frac{1}{128}$	16	-	-			RU.16, Cort.15 mg		Hypercorticisme
21	1/8	6	+	-			Sels d'or		

N°	WR	Ros.	FAN	C.LE	Histologie Lig. artic.	Tt lors du TTL	Antéc.	Divers association
22	-	4	-	-		rien		Gastrectomie:compl. Tt corticoïde
23	1/4	11	-	-		Médrocy 3 cp		
24	1/32	1,5	?	?	Infl.sub. non car. de PR	Profenid 6cp,		FLR (compl.infect. + décès)
25	-	42	-	-	sclérose 480/mm3 90%PL 15%rag.	RU 15		
26	1/32	50	-	-	synov. sub.avec PR	Plaquenil		Zona en cours de traitement
27	1/8	23	-	-		Glifanan Prantal	ulcère bulbaire	
28	1/4					Dilar/3sem. Indocid		
29	1/8		-	-	Inflam. chroniq. + nécrose fibrinoïd.	Diarse D Ganidan		
30	1/8	21,5	-	-	-	Sels d'or Indocid		
31	1/16	13	-	-		Profenid Stérogyl + Ca		
32	1/4	5	-	-		Cortanc.:10mg Indocid		
33	1/ 1024	1	-			Albchrysine, Fumafer,Aldonet		
34	1/64	9	-			Cortancyl:10mg Profenid:4 gel Indocid 100		
35	1/16	3	-	-	synov. rhumat.	Indocid RU 15		
36	1/ 1024	11	-		Synov. rhumat.	Profenid6, Predni- sone :20cg+Entalic +Ketazone 1sup. Sels d'or		
37		40	+			Cortanc.arret il y a un mois Indocid		Ulcère gastrique
38	1/8	18	-	-	synov. chron. cp. av.PR			
39	1/ 512	2	-	-		Brocadopa,Artane Plaquenil,804 CD,		Parkinson;Ulcère pylorique
40	1/ 128	11	+	-		Allochristine,Keta- zone,Cortik;Catalgine		
41	1/64	6,5	-	-		Ext.thyroïd.Quineryl Glifanan 3 cp		Myxoedème ac.antithy- roglob.1/25
42	1/ 128	8,57	-	-		Cortanc.10mg		Sjögren
43	1/ 256	6,5	-	-		Cortanc.11mg,Brufen 6 cp		Zona au bout 3 m. de traitement

NOM	N°	TTL	Age	Age début	Durée évol.	Stade clin.	VS	IgG	NFS	Latex
GOHEL	22	48%	75	20	55	III	121	15	3,6 3400	-
LEMOIGNE	23	50%	40	39	1	I	?	12	4,7 6000	+
JAMES	24	53	71		35	II	131	13	3,1 6900	++
CHATELAIS	25	52%	56	55	1	I	110	14	4,9 11800	-
GROULT	26	52%	46	23	23	II	113	20	3,4 7000	++
MADELEINE	27	41%	46		7	III	33	7	3,6 2500	-
GEY	28	47%	40		4	II	51		3,5 7400	++
LEBRUN	29	51%	72	70	2	II	134	17	2,7 10600	-
INGOUF	30	52%	31		4	II	10	12,5	5,1 8400	++
MONTREUIL	31	39%	69	27	42	II	97	6	3,9 6300	-
FANZUTTI	32	42%	60		14	II	130	13	3,8 3000	-
GODEFROY	33	49%	65		5	II	?	?	4,0 9900	+++
DIGUET	34	35%	61		3	II	36	12	5,1 6000	+
DELAUNAY	35	38%	53		3	II	77	18,5	4,9 7600	+
GOULET	36	38%	72		3	I	130	11,5	3,5 6300	+++
PILET	37	44%	66	50	16		125	13	3,7 3500	
FABRE	38	55%	72		6	II	88	16	4,1 6900	+
BEROT	39	40%	54		8	I	85		3,2 6800	+++
BRUNET	40	36%	52		?	?	55	17	3,5 9600	++
CARBONNEL	41	10%	63	56	7	III	80	12	3,7 2600	+++
FRUSTIE	42	37%	43	25	18	II	45	10	4,6 7100	+++
LARSONNEUR	43	22%	53		7	II	89	16,5	3,1 10200	++

N°	WR	Ros.	FAN	C.LE	Histolog.	Liquide articulé.	Tt lors des TTL	Antéc.	Divers Association
44	1/16	20,5	-	-			Indocid 100		
45	1/128	13	1/5	-	-	22540é1 55% PL 95% Rg	Brufen:6 Indocid:75mg Glifanan		Complic. infect. cuatn. après 6 m.
46	1/512	46	-	-			Indocid 100 Glifanan, Rhonal		
47	1/16						Aspirine		
48	1/4	50			inflam. chron. non spéc.		Indocid;75mg Glucophage P		Diabète, arrêt du chlor. à 2 m. pour anémie
49	1/128	6	+				Brufen IRS		
50	1/4	6	+	+	asp. av PCE		Indocid RV 16		
51	1/32	1,1	?	?			Cortancyl:10 Baralgine IM		
52	1/32	4,5	-	-			Indocid Dilar		
53	1/32	6	-	-			Glifanan IRS		Intol. digest. aux anti inflammat.
54	1/4								K du larynx. PAN
55	1/4	10	-	-	non sig.	4120 él. 30% PN 20% Rg	3804 CB Indocid 100 Atrium Lithium	ant. Psy.	
56	1/128	35	-	?			Cortancyl:10 Arlef		
57	1/4	3%	1/50				Aspirine		Corticothérapie arrêtée depuis 3 ans.

NOM	N°	TTL	Age	Age Début	Durée évol.	Stade Clin.	VS	IgG	NFS	Latex
LECOEUR	44	48%	49	45	4	II	40	16	3,9 15000	+++
LODE	45	45%	68		10	III	135		3,3 9700	+++
LECORNIC.	46	41%	69		20	III	42	12	4,5 7700	+++
TOUCHARD	47	rien	50	44	6	II	86	10	9 m 9400	+
ADAM	48	46%	79		9	III	36	11	3,7 5100	-
LEFRANC	49	41%	75	19	56	III	120	19	4 m 8600	+++
JEANNE	50	50%	71		8	II	126	18	3,6 3800	-
GESLIN	51	23%	50		10		70		4,4 6600	+++
LETERRIER	52	32%	74	64	10	IID	54	7,50	4,6 6700	++
PINSON	53	54%	41	31	10	III	70	15,5	4,2 5900	+
ATLAS	54	50%	72		2	II	41	15	5 m 4600	++
GAUDRY	55	34%	60		4	III	?	11,5	4 m 10900	+
TOUCHARD	56	47%	65		13	II	40	8,5	4,4 9300	+++
CHOPIN	57	48%	67	64	3	I	2e mois du Tt ID			
THIBAUD	57	34%	77	60	17	II	25	8	5,6 5400	+

Age	- 50 ans	50 à 60 ans	60 à 70 ans	+ de 70 ans
TTL	46%	38%	42%	43%

TABLEAU I - Taux moyen de transformation lymphoblastique pour les différentes tranches d'âge avant le traitement immunodépresseur

Traitement	Corticoïdes isolés ou associés 18 cas	Antiinflammatoires ou antalgiques seuls 21 cas	Antipaludéens seuls ou associés aux antiinflam. 6 cas	Sels d'Or seuls ou + antiinflam-matoires 3 cas
TTL	34 %	48 %	41 %	55 %

TABLEAU 2 - Taux moyen de transformation lymphoblastique en fonction des traitements reçus

Sérologie	Séro négatifs	Séro dissociés	Séro positifs ≤ 1/128	Séro positifs > 1/128
TTL	48%	45%	42%	33%

TABLEAU 3 - Taux moyen de transformation lymphoblastique en fonction de la sérologie.

TABLEAU N° 6 - RESULTATS DES TTL AU COURS
DU TRAITEMENT IMMUNODEPRESSEUR, ET APRES TRAITEMENT

Nom	N°	Début	3 mois	6 mois	9 mois	12 mois	15 mois	18 mois	24 mois	27 mois	30 mois	33 mois
COL	1	8%	12%	15%								
LEB	2	51%	29%			46%	31%					
AUM	3	30%	35%	37%		40%						
DUU	4	48%	27%									
JEA	5	50%			48%							
JAM	6	45%	37%									
QUE	7	40%	30%	31%	26%							
BON	8	40%	21%									
DEL	9	38%	32%	30%	26%	24%	29%					
CAU	10	34%	25%	29%								
LEC	11	48%	28%									
LEC	12	41%	22%			29%						
TOU	13	41%	28%		26%							
LOD	14	45%	24%	18%	22%							
GRO	15	52%	32%	29%	31%							
MAD	16	41%	28%	35%	37%	32%						
JAM	17	53%	27%									
PIL	18	44%	24%	22%								
CHO	19		48%									
TOU	20					30%		22%		24%		26%
ADA	21	46%	35%									
COL	22		34%	24%			28%	21%				
MAR	23		55%	25%	20%		21%	30%	33%			
BAR	24	20%	8%	18%	26%							
LEM	25			17%		29%						
FRU	26	37%	27%	20%	24%	30%	26%	31%	32%			
GESL	27	23%	25%									
LARS	28	22%	25%									
LEF	29	41%	23%	25%		24%						
PIN	30	54%	21%	27%	34%							
Moy. Ss ID		38,5	26,5	23,5	24,5	26						

APRES TRAITEMENT IMMUNODEPRESSEUR

[illegible]

TABLEAU N° 7 (suite)

[illegible]

TABLEAU N° 8 - EVOLUTION DES TESTS CUTANES
SOUS TRAITEMENT IMMUNODEPRESSEUR

	3 mois	6 mois	9 mois	12 mois	15 mois	18 mois
Nombre de tests	14 x 3 = 42	7 x 3 = 21	6 x 3 = 18	2 x 3 = 6	5 x 3 = 15	2 x 3 = 6
Baisse	14	10	7	2	9	2
Egalité	5	3	2	1	1	1
Augmentation	12	5	7	0	1	2
Tests interprétables	31	18	16	3	11	4

TABLEAU N° 9 - EVOLUTION DE LA LEUCOCYTOSE ET DE LA LYMPHOCYTOSE
SOUS ET APRES TRAITEMENT IMMUNODEPRESSEUR

Nom	N°	Début	3 mois	6 mois	9 mois	12 mois	15 mois	18 mois	21 mois
COL	1	6500 455	2500 125	4200 420					
LEB	2	8800 968	5400 324			1000 600	5800 348		
AUM	3	6900							
DUV	4	5900 2006	4400 176	6300 378					
JEAN	5	3800 608			4600 874				
JAM	6	8800 1320							
QUJUE	7	7900 1264	11400 3192	6600 1716	1100 1650				
BON	8	3900 897	3600 216						
DEL	9	7600 1064	5400 756	5800 696		3100 699	644	4600	
GAU	10	8800 1924		3500 875					
LEC	11	9300 1023	4000 80						
LEC	12	7700 847	3300 528						
TOU	13	6900 1380			4100 328				
LOD	14	9700 873	3200 384	2600 208	3200 320				
GRO	15	7000 700	11200 2464		7800 624				

TABLEAU N° 9 - (suite)

HAD	16	3900 885	2700 324	4300 774	5600 1680	4800 960	6300 1260	6000 1200	6800 1600	4600 1242
JAM	17	3900 890	1500 60							
PIL	18	5700 285	2800 280	4700 752						
CHO	19		5000 100							
TOU	20	9400 2256	3300 693	3300 693	5100 1224	4800 960	6300 1260	6000 1200	6800 1600	4600 1242
ADA	21	5000 500	2300 253							
COL	22	8800 352	2600 286			4600 1012	4000 880			120
MART	23	5240 1257	3300 333	1700 873		5600 896	2400 480	1600 192		
BAR	24	5300 1802	3000 690	2000 360		2800 700				
LEM	25	4200 756	4300 516	2000 420	2200 748					
FRU	26	5400 1674	5500 800	2600 520	2900 667	3200 496	6000 120			
GES	27	6600 1320	2800 168							
LARS	28	7600 1662	3500 560							
LEF	29	8600 516	7100 71		4000 480	4900 432	7500 150	5500 990		
PIN	30	5900 944	7600 380	11300 678						

TABLEAU N° 10 - EVOLUTION DES TESTS DE WAALER ROSE ET LATEX

Nom	N°	Début	3 mois	6 mois	9 mois	12 mois	15 mois	18 mois
COL	1	1/256	++					
LEB	2	1/8	-	1/8	-	1/4	-	
AU	3	1/4	++					
DUV	4	1/16	++	1/8	+			
JEA	5	1/4	-		1/4	-		
JAM	6	1/64	++					
QUE	7	1/8	++	1/4	++	1/8	++	
BON	8	1/128	+++	1/8	+			
DEL	9	1/16	+	1/16	+		1/4	-
GAU	10	1/4	-	1/4	+	1/4	-	
LEC	11	1/16	+++					
LEC	12	1/512	+++	1/64	-	1/32	+++	
TOU	13	1/64	++		1/64	++		
LOD	14	1/128	+++		1/64	+++		
GPO	15	1/32	++	1/64	+++	1/128	+++	
MAD	16	1/8	-					
JAM	17	1/32	++					
PIL	18			1/32	+++			
CHO	19		1/8	-				
TOU	20	1/16	+					
ADA	21	1/4	-	1/4	-			
COL	22	1/128	+++	1/16	+++			
MAR	23	1/128	++	1/4	+	1/32	++	
BAR	24	1/32	+	1/16	+	1/32	+	1/8
LEM	25	1/128	+++		1/16	+	1/8	-
FRU	26	1/128	+++	1/128	+++	1/64	+++	1/64
GES	27	1/32	+++					+++
LAR	28	1/256	++	1/32	+			1/64
LEF	29	1/128	+++			1/64	++	1/64
PIN	30	1/32	+	1/256	+++	1/128	+++	

TABLEAU N°11 - EVOLUTION DES IgG ET DU COMPLEMENT SERIQUE PENDANT ET APRES TRAITEMENT

N8m	N°	Durée		C ₃ D	3 mois		6 mois	18		20		14	
		IgG	CH ₅₀										
COL	1	12			9								
LEB	2	17	68,8	85	42	180							
AUM	3	18	80	1115									
DUV	4	-20	68,8	180	21	42,6	150						
JEA	5	18	100	190				18	62,5	95			
JAM	6	21	68,8	160									
QUE	7	14,5	48,8	115	20								
BON	8	18	64,4	180	15,5	74	240						
DEL	9	18,6	83,2	180									
GAU	10	11,5	25	80	11,5	60,6	120						
LEC	11	16	91	85									
LEC	12	12	100	155									
TOU	13	8,5	66,6	80									
LOD	14	8	52,6	200									
GRO	15	20	51,2	140									
MAD	16	7	33,9	150									
JAM	17	13	39,2	150									
PIL	18	13	21,7	118									
ADA	21		44,4	177	11								
COL	22												
MAR	23		74	180			15						
BAR	24	15	58,8	179	18								
LEM	25	12	76,8	220									
FRU	26	10	60,6	150									
GES	27	16											

TABLEAU n°11 (suite)

[illegible]

TABLEAU N° 12 - EVOLUTION DES TESTS D'INFLAMMATION

Nom	n°	VS	Début Fib/ α_2 Glob.	3 mois VS Fib. α_2 Glob.	6 mois VS Fib α_2 Glob.	9 mois VS Fib. α_2 Glob.	18 mois VS Fib. α_2 Glob.	15 mois VS Fib. α_2 Glob.	18 mois VS Fib. α_2 Glob.
COL	1	87	7,5 9,9	95	112				
LEB	2	134	3,40 8,19	66		68	41		
AUM	3	60	4,25 8,36						
DUV	4	112	5,30 9,72	132	140	3,85			
JEA	5	126	4,85 7,29			130 4,62 7,04			
JAM	6	83	4,85 7,5						
QUE	7	130	6,32 9,52	101	105	10,5 4,5 12			
BON	8	110	8 8,76	24	68		95	72	
DEL	9	77	8,05 13,05	81					
GAU	10		6,93 8,03		21				
LEC.	11	40	5,17 8,04						
LECO.	12	42	6,9	88			824,40 11		124
TOU	13	40	3,40 5,49			60			
LOD	14	135	7,92 13		83	100			
GRO	15	113	8,14 9,80	110	61	35			
MAD	16	33	3,41 5,5		23	16 3,74 9	20		
JAM	17	96	6,30 8,26						
PIL	18	125	5,30 16						
TOU	20	86	7,26 9		137				
ADA	21	36	5,20 12	40	28	22	20	24	34
COL	22	108		120					
MART	23	58	5,5 9,3	50	25	4,7 7,2		45	35,55,30 13
BAR	24	60	3,5 9,5		50		21	72	97
LEM	25	106	6,82 12,2	105			7,7		

TABLEAU N° 13 - RESULTATS CLINIQUES

Noms	n°	3 mois	6 mois	9 mois	12 mois	15 mois	18 mois	21 mois	24 mois	27 mois
COL	1	++	poussée							
LEB	2	+	+++	Pouss.						
AUM	3	+++	+++	+++	pouss.					
DU	4	++								
JE A	5	++	++	Pouss.						
JAM	6	++	++	Pouss.						
QUE	7	+	++	+++						
BON	8									
DEL	9	++	+++	+++	+++	Pouss.				
GAU	10	+++	+++							
LEC	11	+								
LEC	12	+	+	+	+					
TOU	13	++								
LOD	14	+	+							
GRO	15	++	+++	+++	Pouss.					
MAD	16	+	+							
JAM	17+	++								
PIL	18	++	+++							
CHO	19	++								
TOU	20	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	Pouss.
ADA	21	+								
COL	22	+	++	Pouss.		+				
MAR	23	0	+++	+++	+++	+++	Pouss.	Pouss.		
BAR	24	0	+++	+++	+++	Pouss.				
LEM	25		+++	+++	+++					
FRU	26	++	++	++	++	++	++	++		
GES	27									
LAR	28	+	+++	+++	+++	+++	+++			
LEF	29	++	+++	+++	+++					
PIN	30	+++	Pouss.							

TABLEAU N° 14 - DOSES THERAPEUTIQUES
exprimées en mg

Nom	Obs.	Début	3 mois	6 mois	9 mois	12 mois	15 mois	18 mois	21 mois	24 mois
COL	1	10	10							
LEB	2	8	8	8		8				
DUV	4	10	10							
JEA	5	8	8							
JAM	6	8	8	8						
QUE	7	12	12	12						
DEL	9	12	12	6	6	6		6		
GAU	10	12	10							
LEC	11	12	12							
LES	12	10	10	8	8	6				
LOD	14	10	10	10						
GRO	15	10	10	10	10					
MAD	16	10	10							
JAM	17	12	12							
TOU	18	4	4	2	2	2	2	2	2	2
CHO	19	8	8							
ADA	21	8	8							
COL	22	6	4	4			6	4		
MAR	24	12	6							
FRU	26	12	12	12			8	8		
LAR	28	10	10	10	10					
PIN	30	10	10							

AUTEURS	PR	Témoins
SERRE (105 cas)	47,27%	62,10 %
BOUTOUX (40 cas)	51,31 %	73 %
CURTIS (21 cas)	48,53% [*] H ₃	100
SAUVEZIE (11 cas)	42 % [*] H ₃	100
Personnels (30 cas)	42 %	70 %

* résultats donné par la méthode d'incorporation de la thymidine tritiée

Tableau n°15 - TTL à la PHA avant traitement immunodépresseur retrouvés par différents auteurs

AUTEURS	PR	Témoins
LERMISIAUX (50 c.)	22 %	48 %
SERRE (105 cas)	68,8%	77,6%
WHALEY	57,7 %	61 %

Tableau n°16 - Réponses cutanées positives à l'injection ID de tuberculine, avant traitement immunodépresseur.

AUTEURS	VS	Lymphocytose	Sérologie
CAYLA (67 cas)	61 %		64 %
BOUTOUX (40 cas)	58 %	20 %	40 %
De SEZE (40 cas)	56 %	75 %	51 %
RENIER (48 cas)	77 %	18 %	57 %
SAUVEZIE (11 cas)		43 %	33 %
Personnels (30 cas)		68 %	28 %

Tableau n° 17 - Abaissement de la VS de la lymphocytose et de la sérologie obtenus par divers auteurs.

CONCLUSIONS

L'étiopathogénie de la Polyarthrite Rhumatoïde demeure inconnue.

Les travaux recherchant une origine dysimmunitaire de la maladie se multiplient, mais les résultats obtenus par les différents auteurs sont discordants et ne permettent pas d'incriminer de façon formelle ces troubles à l'origine de la maladie.

Les particularités chromosomiques retrouvées dans les spondylarthrites ankylosantes font rechercher un terrain génétique, de la polyarthrite rhumatoïde, qui n'a pas encore été déterminé. Un certain nombre d'arguments plaident également en faveur d'une origine virale indirecte par la création de désordres immunitaires à l'origine d'une maladie autoimmune, auto entretenue, mais là aussi les preuves manquent.

L'exploration de l'immunité cellulaire fait appel actuellement à trois méthodes :

1 - Le test de migration des leucocytes basé sur la production de "migration inhibitory Factor" (M.I.F.) par les macrophages sensibilisés à un antigène spécifique. Les corrélations de ce test sont en corrélation étroite avec l'hypermensibilité retardée.

2 - Le test de transformation lymphoblastique basé sur la multiplication des T lymphocytes et d'une proportion moindre de B lymphocytes sous l'influence d'une stimulation antigénique qui peut être spécifique ou non spécifique (phytohématagglutinine en particulier). Ce test explore un stade précoce dans l'immunité cellulaire.

3 - Les tests cutanés bien connus en matière d'allergie. Ces tests peuvent toutefois être employés pour explorer l'immunité humorale. En matière d'immunité retardée, ils permettent de reproduire la réaction immunitaire complète à minima au niveau dermo épidermique. Les antigènes là aussi peuvent être spécifiques ou non spécifiques mais une sensibilisation préalable est nécessaire.

Ces trois tests permettent d'explorer l'immunité cellulaire sous ses deux aspects :

- recherche d'une immunité vis à vis d'un antigène d'origine endogène : auto immunité ou d'origine exogène, allergies,
- étude du potentiel immunitaire d'un sujet avec ou sans emploi de thérapeutiques immunodépressives, c'est à ce deuxième aspect que nous nous sommes intéressés dans ce travail.

Voici le résultat de nos travaux :

Nous avons étudié le test de transformation lymphoblastique (TTL) à la phytohémagglutinine (PHA) chez 57 sujets porteurs d'une polyarthrite rhumatoïde (PR) répondant aux critères de l'A.R.A. Le taux moyen de transformation était de 42 % alors que pour une population témoins, il est de 70 %. Nous avons ensuite recherché les facteurs susceptibles d'expliquer cette différence : nous n'avons retrouvé aucune influence sur le TTL de l'âge ni de la sérologie, des traitements par les antiinflammatoires non stéroïdiens, les antipaludéens, les sels d'or. Seuls les corticoïdes abaissaient de façon significative le TTL à la PHA.

Nous n'avons pas retrouvé cette influence de la corticothérapie sur les tests cutanés, pratiqués avec la Candidine, les vaccins CCB et Divasta, en raison de la grande variabilité dans les réponses d'un sujet à l'autre, et donc d'un échantillon de malades à l'autre. L'intérêt des tests cutanés ne se conçoit que pour suivre leur évolution dans une même population, or ici chaque sujet exploré en dehors du traitement immunodépresseur n'avait subi qu'un seul test.

Dans un deuxième temps nous avons suivi 30 de ses sujets sous traitement immunodépresseur (Chlorambucil). Le TTL à la PHA a montré qu'une inhibition significative de la transformation blastique était obtenue dès le troisième mois : 26,7 % alors que la négativation des tests cutanés est obtenue plus tardivement : au 6e mois : 77 % des tests sont diminués ou négatifs.

Parmi les autres paramètres que nous avons suivi seule la lymphocytose est en corrélation avec le TTL : elle est abaissée de 43 % au 3e mois. Par contre Waaler Rose, IgG, complément sérique, vitesse de sédimentation, fibrine, alpha 2 globulines ne sont pas modifiés de façon significatives (les tests d'inflammation seraient modifiés selon certains auteurs avec retard par rapport aux tests d'immunité).

Nous avons observé que les rémissions cliniques étaient contemporaines de l'anergie cutanée (70 % des tests cutanés sont diminués ou négatifs). Le TTL est alors inférieur à 25 %. La dose thérapeutique ne modifie pas ces résultats; la susceptibilité individuelle à ce traitement étant très variable d'un malade à l'autre.

Après arrêt du traitement nous avons observé une réapparition de la transformation blastique dès le troisième mois (30 %) alors que les réponses cutanées ne réapparaissent que plus tardivement.

Nous avons observé en outre que les rechutes cliniques survenaient lorsque le TTL à la PHA s'élevait au delà de 30 %. Comme au cours du traitement la lymphocyte subit les mêmes variations que le TTL. Il nous semble donc que le TTL à la PHA soit un test sensible modifié très tôt par le traitement immunodépresseur et dont la chute annonce de bons résultats thérapeutiques qui seront obtenus pour un taux inférieur à 25 % et qui sont contemporains de la dépression des réactions cutanées : au 6e mois de traitement.

Le TTL reste après arrêt du traitement un test très utile pour annoncer les rechutes qui surviennent lorsqu'il s'élève au delà de 30 %.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ALCALAY M.
Contribution à l'étude de la pathogénie de la PR par le test d'inhibition de la migration des leucocytes.
Thèse Med. Dact. Paris CHU Cochin 1972
- 2 - ALCALAY M.
Les IgD dans les affections rhumatismales
Pathol. Biol. 1975, 5, pp.315-321
- 3 - AL ASKARI S., DAVID J.R., LAWRENCE H.S., THOMAS L.
In vitro studies on hemograft sensitivity.
Nature, 1965, 205, p.916
- 4 - ALLISON A.C., MALLUCI L.
Lysosomes in dividing cell with special reference to lymphocytes.
Lancet, 1964, 2, 1371
- 5 - AMOR B., KAHAN A., LECOQ F., DELBARRE F.
Le TTL par les antigènes basedowiens. Son intérêt diagnostique et nosologique dans le syndrome de Fiessinger Lery J. Reiter.
Société de Rhumatologie, Séance du 19 janvier 1972.
- 6 - AMOR B.
Etat présent et à venir des virus en rhumatologie.
Press Med. 1967, 75, n°28, pp.1461-1464
- 7 - AMOS H.E., LACHMANN P.J.
The immunological specificity of macrophage Inhibition factor.
Immunology 1970, 18, pp.269-277
- 8 - AZOURY F.J., HESS J.W.
Cutaneous reactivity in Rheumatic and non rheumatic disease.
"JAMA", 1967, 201, p.357
- 9 - BACH J.F.
La technique des rosettes. Signification immunologique et applications cliniques.
Les Cahiers de Médecine, 1972, 13, p.19
- 10 - BACH J.F., DELRIEU F., DELBARRE F.
Le phénomène des rosettes rhumatoïdes. I. Nouvelle méthode de détection du facteur rhumatoïde au niveau cellulaire.
La Presse Med. 1970, 78, n°7, pp.301-306
- 11 - BACON P.A., BLUESTONE R., CRACCHIOLO A., GOLDBERG L.S.
Cell mediated immunity to synovial antigens in rheumatoid arthritis
The Lancet 1973, 9, pp.699-702

- 12 - BAIN B., VAS M.R., LOWENSTEIN L.
The development of large immature mononuclear cells in mixed leucocytes cultures.
Blood, 1964, 23, p.108
- 13 - BENACERRAF B., GELL P.G.H.
Studies on delayed hypersensitivity. I delayed an ARthus type reactivity to proteus conjugates in guinea pigs.
Immunology 1959, 2, p.53
- 14 - BENDIXEN G. SOBORG M.
A leucocyte migration technique for in vitro detection of cellular hypersensitivity in man.
Danish Md. Bull. 1969, 16, p.1
- 15 - BENEZRA D., GERY J., DAVIES A.M.
The relationship between lymphocyte transformation and immune responses. II. correlation between in humoral and cellular immune responses.
Clin. Exp. Immunol. 1969; 5, pp.155-161
- 16 - BENOIST M., WALTZING P.
Reactions immunologiques et inflammatoires articulaires.
La Presse Med. Oct. 1970, 78, 41, p.1787-1789
- 17 - BENOIST M., DEGOTT C.
Polyarthrite rhumatoïde. Role des complexes immuns.
Nouv. Press. Med. av. 1973, 2, n°17, pp.1147-1149
- 18 - BIOZZI G., STIFFEL C., MOUTON D., LIACOPOULOS, BRIOT
Etude du phénomène de l'immunocytoadhérence au cours de l'immunisation.
Int. Past. Paris 1966, pp.110-117
- 19 - BLEASE R.M., WEIDEN P., OPPENHEIM J.J., WALDMANN
Phytohemagglutinin as a skin test for the evaluation of cellular immunocompetence in man.
J. Lab. Clin. Med. ap. 1973, 81, 4, pp.540-547
- 20 - BLOCH-SHTACHER N., HIRSCHORN K., UHR J.W.
The response of lymphocytes from non immunized humans to antigen antibody complexes.
Clin. Exp. Immunol. 1968, 3, p.889
- 21 - BLOOM B.R., BENNET B.
Mechanism of a reaction "in vitro" associated with delayed type hypersensitivity.
Science (1966), 153, p.80
- 22 - BLOOM B.R., JIMENEZ L.
Migration inhibitory factor and the cellular basis of delayed type hypersensitivity reactions.
Am. J. Path. 1970, 60, pp.453-465
- 23 - BONToux D., KAHAN A., BROUILHET H., AMOR B., DELBARRE F.
Effet et mode d'action du chbrambucil dans la PR. Interet du TTL
Rev. Rhumat. 1971, 38, 12, pp.759-764

- 24 - BONTOUX D., PELTIER A., BROUILHET H., COSTE F.
 Traitement de la PR par les agents dits immunodépresseurs.
 Soc. Med. des Hôp. de Paris 1967, 118, 8, pp.745-758
- 25 - BOREL Y., DAVID J.R.
 In vitro studies of the suppression of delayed hypersensitivity by the
 induction of partial tolerance.
 J. Exp. Med. 1970, 131, p.603
- 26 - BEAEMAN J.
 PHA response and steroid therapy
 The lancet 1974, 1, p.28
- 27 - BRONDZ B.D.
 Lymphocyte receptors and mechanisms of in vitro cell mediated immune
 reactions.
 Transplant rev. 1972, 10
- 28 - BROSTROFF J., ROITT I.M., DONIACH D.
 Leucocyte migration inhibitory in autoimmune diseases.
 The Lancet 1969, 6, pp.1212
- 29 - BUNIN J.J., BURCH R.A., O'BRIEN W.M.
 Influence of genetics and environmental factors on the occurrence
 of rheumatoid arthritis and rheumatoid factor in american indian
 Bull. Rheum. Dis. 1964, 15, pp.349-350
- 30 - CALMETTE A.
 L'infection bacillaire et la tuberculose.
 4e édition, Paris, Masson et Cie, 1928, 1 vol. p.1024
- 31 - CALMETTES C.
 Etude anatomo pathologique de 260 cas d'adénomes toxiques.
 Arch. Anat. Path. 1968, 16, pp.59-64
- 32 - CAMUS J.P., SAVOIE J.C., MASSIN J.P., GHATA J., LEVANT HEBRARD C.
 Manifestations ostéoarticulaires au cours des thyroïdites d'Hashimoto.
 Etude d'une série de 23 cas et revue de la littérature.
 Rev. du Rhum. 1968, 4, pp.173-180
- 33 - CASTAIGNE, BERTHAUX, BRUNET, MOULIAS, GOUST, DELRIEU
 Polyradiculonévrites inflammatoires et immunité cellulaire.
 Nouv. Press. Med. 1972, 37, 1, pp.2445-2449
- 34 - CAYLA J., RONDIER J.
 A propos du traitement de 67 PR par le chlorambucil.
 Rev. Rhum. 1971, 38, 12, pp.765-770
- 35 - CECIL R.R., NICHOLLS E.E., STAINSBY W.J.
 Characteristics of streptococci isolated from patients with rheumatoc
 fever and chronic infections arthritis.
 Ameri. J. Path. 1930, 6, p.619
- 36 - CHAMBERLAIN M.A., SHAPLAND C.G., ROITT I.M.
 Response to autologous immunoglobulin G in patients with rheumatoid
 arthritis.
 Ann. Rheum. Dis. 1970, 29, pp.173-177

- 37 - CHOUCROUN N.
Rôle joué par le lipopolysaccharide du bacille tuberculeux dans l'hypersensibilité à la tuberculine et dans l'acido résistance du bacille.
C.R. Acad. Sci. Paris, 1948, 226, pp.1477
- 38 - COOKE A., BROWN M.
Stimulation of the activities of solutilized pig lymphocyte. RNA polymerases by PHA.
Bioch. and Biophys. Research. Com. 1973, 51, 4, p.1042
- 39 - COOPER E.H., AMIEL J.L.
La prolifération des lymphocytes humains in vitro.
Rev. Franc. Et.Clin. Biol. 1965, X, pp.469-487
- 40 - COSTE F.
Facteurs infectieux et viraux dans les rhumatismes inflammatoires idiopathiques.
J. Agrégés 1970, 3, p.209
- 41 - COSTE F.
Progrès en rhumatologie
Flammarion p14
- 42 - CROUT J.E., HEPBURN B., RITTS R.E.
Suppression of lymphocyte transformation after aspirine in gestion
N. Eng. J. Med. 1975, 292, pp.221-223
- 43 - CROUZET J., GUILLIEN P., CAMUS J.P.
Le TTL en présence d'ADN dans la PR
Rev. du rhum. 1971; 38, 8,7, pp.435-437
- 44 - CROUZET J., GUILLIEN P., CAMUS J.P., LIEVRE J.A.
Le TTL en présence de gamma globulines dans la PR
Rev. Rhum. 1974, 41, 5, pp.315-318
- 45 - CROUZET J., GUILLIEN P., BOULLENGER Cl. CAMUS J.P., LIEVRE J.A.
Etude de certains paramètres de l'immunité cellulaire et humorale au cours du traitement de la PR par la D pénicillamine.
Rev. Rhum. 1972, 39, 10, pp.601-607
- 46 - CURTIS J.E., SHARP J.T., LIPSKY M.D., HERSH E.M.
Immune response of patients with rheumatoid arthritis during cyclophosphamide treatment.
Arth. Rheum. 1973, 16, pp.34-41
- 47 - DARBON A.
Les tests cutanés
Bruxelles, De Wirsher 1956, 1 vol.
- 48 - DAUSSET, COLOMBAIN, LEGRAND
Les globu du syst. H L A
Press. Med. 1969, 77 p.847

- 49 - DAVID J.R.
Delayed hypersensitivity in vitro. Its mediation by cell-free substances
formed by lymphoid cell-antigen interaction.
Proc. Nat. Acad. Sci. (1965), 56, p.72
- 50 - DE DUVE C.
Lysosomes a new group of cytoplasmic particules in subcellor particles
edited by hyashi Y
The Ronald Press.Ce. New York 1959
- 51 - DEGOTT C., BENOIST M., POTET F., BLOCH-MICHEL H.
Nouvelle technique d'examen de la membrane synoviale en
immunoflyorescence. Résultats et intérêt diagnostique.
Rev. Rhum. 1974, 41, 6, pp.399-405
- 52 - DELBARRE F., PELTIER A.
Les perturbations immunologiques au cours de la PR : leur place dans la
pathogénie de l'inflammation synoviale.
Sov. Med. des Hop. Paris 117, 13, pp.1255-1265
- 53 - DELBARRE F.
La place des virus dans l'étiopaghogénie des rhumatismes inflammatoires
G.M. de F. 1972, 79, 34, pp.6101-6115
- 54 - DELRIEU F., LEGO A.
Le test des rosettes rhumatoïdes
Gaz. Med. de France, 1973, 80, p.5963
- 55 - DELRIEU F., LEGO A., DELBARRE F.
Le test des rosettes rhumatoïdes. Réalisation et résultats.
Séminaire Technologique. INSERM Paris dec. 1971,
- 56 - DELRIEU F.
Les rosettes rhumatoïdes. Tentative d'unification des PR
Thèse Paris 1970.
- 57 - DELRIEU F., AMOR B., DELBARRE F.
Les phénomènes immunitaires en rhumatologie
Rev. du Prat. 1972, 22, 14, pp.2213-2221
- 58 - DE SEZE S., BEDOLSEAU M., DEBEYRE N., KAHN M.F.
Résultats de la thérapeutique à visée immunodépressive chez 40 malades
atteints de PR grave.
Sem. Hop. Paris 43, 49, pp.3084-3089
- 59 - DIENES L., SCHOENHEIT F.W.
Reproduction of tuberculin hypersensitiveness in guinea pigs
with various protein substances
Ann. Rev. Tuberc. 1929, 20, p.92
- 60 - DORNER R.W., GANTNER G.E., GOLDSCHMIDT J., ZUCKNER J.
Lymphocyte transformation induced by serum fractions from patients with
rheumatoid arthritis.
Arch. Rheum. 1969, 12, p.291

- 61 - DOROTHY H., HEILCMAN-MARGARET R., GAMBRILL, LEICHNER J.P.
The effect of hydrocortisone on the incorporation of triatieted,
thymidine by human blood lymphocytes cultured with PHA and pokeweed mitogen
Clin. Exp. Immunol. 1973, 15, pp.203-212
- 62 - DRUET Ph., DRYLL A., RICKEWAERT-DE SEZE S., KAHN M.F.
PR et LLC Etude de 7 cas d'association de ces 2 affections.
Sem. Hop. Paris 1969, 8, PP.489-498
- 63 - DRYLL A.
Les bases cellulaires de l'Immunité.
- 64 - EIBL M.M.
Nachweis dez Zelluleren Immunitat gegen homologous and autologous
aggregienty aggregientes sowies konylex gebrundenes IgG bei premen
chronischer polyarthritits.
Z. Immun. Forch. 1972, 144, pp.103-128
- 65 - EIBL M., SITKO CH. THUMB N.
Rosettenbildung von PCP lymphoziten mithomologen antigen.
Antikorper korylexen.
Wien Z Inn. Med. 1973, 54, 1, p.8-12
- 66 - ELVES M.W., ROATH S., ISRAELS M.C.H.
The response of lymphocyte challange "in vitro"
Lancet 1963, 1, p.806
- 67 - FLESCH G.
Autoimmunologische Vorgange bein rheumatismes.
Berg. Ges. Inn. Bed. 1968, 6, pp.145-146
- 68 - FERRARSI R.W., DEDRICK C.T., RAFFEL S., GOIHAMANN YAHR M.
Studies of macrophage inhibition test resactions. I comparaison
of the skin and cell migration reactions during the cause of
development of delayed hypersensitivity
J. Immunol. 1969, 103, p.852.
- 69 - FORBES I.J.
Suppression of lymphocyte transformation by aspirin.
The Lancet dec. 1973, p.1438
- 70 - FOSTIROPOULOS G., AUSTEN J.K., BLOCH J.K.
Total hemolytic complement and second composent of complement activity
in serum and synovial fluid.
Arth. and Rheum. 1965, 8, p.219
- 71 - FRANCHIMONT P., SUTEAUNU S.
Radio immunoassary of rheumatoid factor
Arth. Rheum. 1969, 12, pp.483-390
- 72 - FROLAND S.S., GAARDER P.I.
Leucocyte migration inhibition induced by IgG in rheumatoid arthritis
Lancet 1971, pp.1071,1072
- 73 - FUDENBERG H.H., KUNKEL H.G.
Specitificy of the reaction between rhumatoid factor and alpha glob.
J. Exp. Med. 1961, 114 p.257-268

- 74 - GEORGE M., VAUGHAN J.H.
 "In vitro" cell migration as a model for delayed hypersensitivity
 Proc. Soc. Ep. Biol. Med. 1962, 111, p.514
- 75 - GLYNN L.E.
 Pathology; Pathogenesis and etiology of rheumatoid arthritis
 Ann. Rheum. Dis. 1972, 31, pp.412-420
- 76 - GLYNN L.E.
 Rheumatoid arthritis clinical aspects of Immunology
 Gell.BGH and corrubs/ed. 1968
- 77 - GRAYZEL A.J.
 Rheumatoid cells resistant to rubella virus
 Arthritis Rheum. 1969, 12, p.665
- 78 - GRISCELLI C.
 Les moyens de defense de l'organisme.
 Immunité cellulaire et humorale.
 Gaz. Med. de France 1971, 79, 23, p.4015-4015
- 79 - GRISWOLD W.P., Mc INTOSH R.M.
 Lymphocyte responses to PHA in RA and glomerulonephritis and the effect
 of immunosuppression.
 Experientia 1973, p.607
- 80 - GRUBB R., LAURRELL A.B.
 Hereditary serological human serum group.
 Acta Path. Microbiol. Scand. 1956, 39, p.390
- 81 - GYORKEY F., GYORKEY P.
 LED et virus
 Rev. Med. 1971, 1, p.15
- 82 - GYORKEY F., MIN K.W., SINKOWICS J.G., GYORKEY P.
 SLE and myxovirus
 Nex Engl. J. Med. 1969, 280; p.333
- 83 - HALPERN B., KY N., AMACHE N., LAGRUE G., HAZARD J.
 Diagnostic de l'allergie médicamenteuse in vitro par l'utilisation du TTL
 Press. Med. 1967, 75, p.461.
- 84 - HALPERN B.N., KY N.T., AMACHE N., HALPERN G.
 Le TTL et ses applications actuelles
 Med. Int. 1969, 4, 2, p.151-161
- 85 - HAHERMAN D., JANIS R., SMITA C.
 Cartilage matrix by rheumatoid synovial cells in tissue culture
 J. Exp. Med. 1967, 126, p.1005
- 86 - HANSRUEDY, RAMSEIER, BILLINGHAM R.E.
 Studies on delayed cutaneous inflammatory reactions elicited by inoculation
 of homologous cells into hamsters skins
 J. Exp. Med. 1966, 123, p.629-656

VIII

- 87 - HEDBERG H.
Studies on the depressed hemolytic complement activity in synovial fluid in adults rheumatoid arthritis
Acta Rheum.Scand. 1963, 9, p.165-172
- 88 - HEICHMAN D.H., GABRILL M.R., LEICHNER J.P.
The effect of hydrocortisone on the incorporation of tritiated thymidine by human blood lymphocytes cultured with PHA and PWM.
Clin. Exp. Immunol. 1973, 15, p.203-212
- 89 - HERMAN J., BRADLEY J., ZIFF M., SMILEY J.
J. Clin. Invest. 1970, 50, p.266
- 90 - HIRSCHHORN K., SREIBMAN C.R.
Failure of culture lymphocytes of patients with rheumatoc fever to respond to streptolysin S
J. Clin. Invest. 1964, 43p.1273
- 91 - HOLLANDER J.L., DANIEL J., Mc CARTY J., ASTORGA G., GASTRO MURILLO F.
Studies on the pathogenesis of rheumatoid joint inflammation. The RA cell and an working hypothesis
Annals of internal medicine 1965, 62, 2, p.271-279
- 92 - HURD F.R.
Immunosuppressive and antiinflammatory properties of cyclophosphamide
Azathioprine and methotrexate.
Arth. Rheum. 1973, 16, 1, p.84-88
- 93 - HURD D., LOSPALLUSTO J., ZIFF M.
Arth. Rheum. 1970, 13, p.734
- 94 - JENNIFER A., REES and MO SYMES
An in vivo test for the immunocompetence of human lymphocytes
Transplantation 1973, 16, 6, p.565-569
- 95 - KALAKI J.N., BULLOCK W.E., VAUGHAN J.H.
Failure of lymphocyte transformation in response to gamma globulins in RA
The Lancet 1969, p.1289-1290
- 96 - KAHN M.F., BEDOISEAU M., SIX B., LEGOFF P., DE SEZE J.
Le chlorambucil dans la polyarthrite rhumatoïde
Rev. Rhum. 1971, 38, 12, p.741-748
- 97 - KAHN M.D., SOLNICA J., GUERIN B.
Physiopathologie de l'inflammation articulaire
- 98 - KAHN M.F.
Pathogenie de la PR
Vie médicale 1970, 1, p.4619-4629
- 99 - KAPLAN G.
Etude expérimentale de l'inflammation synoviale d'origine immunologique.
Biol. Med. 1971, 72, p.30-50

- 100 - KERBER S., LEWI S.
La transformation blastique du lymphocyte
Med. Int. 1969, 4, 2, pp.133-149
- 101 - KINSELLA J.D., BAUM J., ZIFF M.
Immunofluorescent demonstration of an IgG beta 1 C complex in
synovial bening cells of rheumatoid synovial membrane.
Clin. Exp. Immunol. 4, pp.265,1969
- 102 - KINSELLA T.D.
Induction of lymphocyte transformation by synovial fluids from patients
with rheumatoid arthritis
Arth. Rheum. 1970, 13, 3, p.328
- 103 - KOCH R.
Weitere Mittheilung uber das tuberculin
"Deutsch Med. Wschr". 1871, 7, p.1189
- 104 - LAMOTTE M.
Initiation aux méthodes statistiques en biologie
Paris Masson 1962
- 105 - LANSBURY J., ALLEN G.E., ROGERS F.B.
Echec du test cutané dans le dépistage des propriétés antigènes anticorps
des tissus dans le rhumatisme articulaire
Amer.J. Med. Sci. 1955, 229, 994, p.191-192
- 106 - LANDSTEINER K., CHASE M.W.
Experiments on transfer of cutaneous sensitivity to simple compounds
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 49, p.688-690, 1942
- 107 - LANDSTEINER K., CHASE M.W.
Studies on sensitization of animals with simple chemical compounds. Skin
sensitization by intra peritoneal infections
j. Exp. Med. 1940, 71, p.237
- 108 - LARREGUE M., LEPORRIER M., ROISIN M.
Lecture isotopique du TTL in vitro
Bull. de la Soc. Franc. de Dermato et syphil. 1972, 79, p.143-147
- 109 - LEFF Alan
Correlation of lymphocyte transformation with tuberculin skin test sensitivity
1973, p.1452
- 110 - LERMUSIAUX J.L., KUNTZ D., RYCKEWAERT A.
La réactivité cutanée immunitaire retardée au cours de la PR.
Ses modifications sous traitement immunodépresseur.
Rev.Franc. Etudes clin. Biol. 1969, 14, p.782-787
- 111 - LEVENTHAL B., WALDORF D.S., TACAL N.
Impaired lymphocyte transformation and delayed hypersensitivity in
Sjögren's syndrome
J. Clin. Invest. 1967, 46, p.1338
- 112 - L'HIRONDEL J.L.
Les rhumatismes hypo on a gamma globulinémiques. A propos de 3 cas
Thèse Med. 1974, Paris, Cochin Port Royal.

- 113 - LINDHAL-KEISSLING K., BOOK J.M.
Effects of thalidomide on human leucocytes cultures
Lancet 1963, 2, p.405
- 114 - LOVEDAY C., EISEN V.
Suppression of lymphocyte transformation by salicylates
The Lancet 1973, p.676
- 115 - LYCETTE R., PEARMAIN G.
Lymphocytes cultures in rheumatoid arthritis and thyroid diseases
New Z. Med. J. 1965, pp.64-81
- 116 - MAC GILL P.E.
Rheumatoid lymphocytes
The Lancet 1973, p.1266
- 117 - MELLORS R.C.
Implication of a virus like agent in the immunopathologic disorders
of NZB mice
Arthrit. and Rheum. 1966, 9, p.868
- 118 - MELNICK H.D.
Inhibition of macrophage migration and the mediation of cellular
Immunity : a review
Ann. Allergy 1971, 29, pp.195-208
- 119 - MICHOLOWSKI A., JASINSKA J., BROZOSKO J., NOWOSLAWSKI A.
Studies en PHA. II. Cellular localization of PHA in white blood
cells culture with immunochemical methods
Exp. Med. Microbiol. 1965, 17, p.197
- 120 - MILLER S.D., JONES H.E.
Correlation of lymphocyte transformation with tuberculin skin test
sensitivity
Amer. Rev. Resp. Dis. 1973, 107, p.530-537
- 121 - MILLER J.F.A.P.
Interaction entre les cellules de lignée thymique et médullaire
dans la réponse immunitaire
Rev. Franc. Etudes Clin. Biol. 1969, 14, p.614-621
- 122 - MOENS Ch.
Culture de lymphocytes en présence de liquide synovial
Rev. Rhum. 1968, 35, p.542
- 123 - MOULIAS R., REINERT Ph. GOUST M., DEVILLE CHABROLLE A., ALCALAY M.
Cell mediated immunity in systematic lupus erythematosus
VIIe congrès européen de Rhumatologie Brithton 1971,
- 124 - MOULIAS R., GOUST J.M., DEVILLE-CHABROLLE A., BUFFET C., MULLER BERAT C.N.
Le TML du sang périphérique; un nouveau test d'hypersensibilité
retardée chez l'homme, II. Utilisation dans les affections auto immune
humaines. Résultats préliminaires et interprétation.
"Press. Med. 1970, 78, p.2315

- 125 - MOZZICONACCI P., GRISSELLI C., SORIN M.
Les rhumatismes inflammatoires au cours des déficits immunitaires
Rev. Rhum. 1974, 41, 10, p.587-592
- 126 - MULLER BERAT C.N., MOULIAS R.
Le TML du sang périphérique : un nouveau test d'hypersensibilité
retardée in vitro chez l'homme. I. Méthodes et exemples d'applications
pratiques.
Presse Med. 1970, 78, p.77
- 127 - MUNTKE E.
Complexes of IgG and IgG rheumatoid factor in synovial tissues of Juvenil
rheumatoid arthritis
Scand. J. Rheum. 1972, 1, 4, p.153-160
- 128 - MUNTKE E., NATVIG J.B.
Characterization of IgG complexes in from rheumatoid tissue
Clin. Exp. Immunol. 1971, 8, 2, p.249-262
- 129 - NATHAN ZVAIFLER
The immunopathology of joint inflammation in rheumatoid arthritis
advance in immunology.
New York and London, Academic Press. 1973, 1 vol. 366, p.265
- 130 - NEU R., ASPILLAGA H.M., GARDNER L.J.
Effects of antibiotics on chromosomes of cultured human leucocytes
Nature Lond. 1965, p.205
- 131 - NEUMARK J., HOLLOS J., FARKA S.K.
Virus like particules in rheumatoid synovium
Scand. J. Rheumatology 1973, 2, p.21-28
- 132 - NOWELL P.C.
PHA : an initiation of mitosis in cultures of normal human leucocytes
Cancer Res. 1960, 20, p.462-466
- 133 - OKAMOTO R., UMEDA M.
Blastogenesis of human lymphocytes by the autologous synovial fluid of
Rheumatoid arthritis
Ryumachi 1973, 12, p.349-354
- 134 - OLCOTT C.T.
The reaction to killed tubercle bacilli in normal and immunized rabbits
Amer.J. Path. 1939, 15, p.287
- 135 - PASTEUR VALLERY RADOT; WOLFROM P., CHARPIN J., HALPERN B.N.
Allergie de type retardé p.71-93, Mise à jour 71, Test cutanés
p.315-325
- 136 - PELTIER A.P., LERMUSIAUX J.L., KUNTZ D., RYCHEWAERT A.
Recherches sur la réactivité cutanée à des préparations d'immunoglobulines
IgG isolagues ou autologues au cours de la PR
Rev. Rhum. 1973, 40, 7,9, p.497-502
- 137 - PELTIER A.P., DORFMANN H., KAHN M.F.
L'apport de l'immunologie dans la diagnostic des monoarthrites chroniques
Rev. Rhum. 1973, 40, p.131-134

- 138 - PHILLIPS P.E., CHRISTIAN C.L.
Mixovirus antibody increased in human connectives tissues diseases
Science 1970, 168, p.982
- 139 - PHILLIPS B., ROITT M.
Evidence for transformation of human b lymphocytes by PHA
Nature New Biology 1973, 241, p.264-256
- 140 - PICK E., KREJCI J., CECH K., TURK J.L.
Interaction between sensitized lymphocytes and antigen in vitro
I. He release of a skin reactive factor.
Immunology 1969, 17, p.741
- 141 - POGO B.G.T., ALFREY Y.V.G., MIRSKY A.E.
The effects of PHA on ribonucleic acie synthesis and histone
acetylation in human leukocytes
J. Cell. Biol. 1967, 35, p.477
- 142 - POTIER J.C., FOUCAULT J.P.
La transformation blastique du lymphocyte
Journal de Med. de Caen 1971,6, 4, pp.181-187
- 143 - RAFFEL S., ARNAUD L.E., DUKES C.D., HUANG J.S.
The role of the wos of the tubercle bacillus in establishing delayed
hypersensitivity. II. Hypersensitivity to a protein antigen egg, albumin
J. Exp. Med. 1949, 90, p.53
- 144 - RAMPON S., BUSSIÈRE, PRIN PH. SAUVEZIE B., MISSIOUX D., DOLY J., MORIN B.
PR et hyperthyroïdie
Rev. Rhum. 1973, 40, 7,9, p.503-513
- 145 - RAUCH H.C." FERRARESI R.W., RAFFEL S., ROBOSEINSTEIN E.
Inhibition of in vitro cell migration in experimental allergie encephalo.
myelitis
J. Immunol. 1969, 102, p.143
- 146 -RAWSON A.J., ABESON N.M., HOLLANDER J.L.
Studies on the pathogeneris of rheumatoid joint inflammation.
II. Intracytoplasmic particulate complexes in rheumatoid synovial fluids
Ann. Intern. Med. 1965, 62, p.281
- 147 - RAWSON A.J.
Abnormalties of peripheral blood lymphocytes in rhematoid arthritis symposium
international in les aspects immunologiques de la PR
Montpellier 28-30 mars 1974, Reumatology vol.6, Ker ed. Bale
- 148 - REINERT Ph., DEVILLE-CHABROLLE A., BRIBET FLORETTE F., CHIGOT D.,MOULIAS R.
Le TIL appliqué au diagnostic des affections auto immune, premiers
résultats en présence d'antigen thyroïdien et d'ADN
La Presse Med. 1971, 79, 18, pp.1279-1281
- 149 - REMOLD H.G., WORD P., DAVID J.R.
Charisterization of migration inhibitory factor MIF, and its
reparation from a chemotactic factor for monocytes
Int. Arch. Allerg. 1971, 41, p.16

- 150 - RENIER J.C., BREGEON Ch. BONNETTE C.
Résultat des traitement immunodépresseur chez 78 malades atteints de PR
traités depuis plus de 4 ans.
Rev. Rhum. 1975, 42, 6, pp.399-407
- 151 - RENIER, DESHAYES, BESSON, BARAZER, DELAYAIE, BREGEON
Traitement de la PR par le chlorambucil. A propos de 48 observations
La Press. Med. 1967, 75, 50, pp.2527-2530
- 152 - RENIER J.C., BREGEON Ch., BOASSON M.
Les immunodépresseurs en rhumatologie
Rev. Prat. 1969, 19, 18, p.2781-2781
- 153 - RICH A.R., LEWIS M.R.
The nature of allergy in tuberculosis as revealed by tissue culture studies
Bull. John Hoyle. Hosp. 1952, 50, pp.115-131.
- 154 - ROBERT D'ESTOUGUES J., DELMAS J.R., MARSALET J., LEONNARDELLI B. DELCAMBRE.
Valeur diagnostique du test des rosettes rhumatoïdes
Rhumatologie 27, 1, p.53-57, 1975.
- 155 - ROCKLIN R.E., ROSEN F.S., DAVID J.R.
In vitro lymphocyte response of patients with immunologic
deficiency diseases. Correlations of production of macrophage inhibition
factor with delayed hypersensitivity.
New Efn. J. Med. 1970, 282, p.1340
- 156 - ROITT I.M., GREAVES M.F., TORRIGNIANI G., BROSTOFF J.
The cellular basis of immunological responses
The lancet 1969, pp.367-370
- 157 - ROQUES C.F., BLANC M., ABBAL M., PRADERE J., COURTIN M., AMICUS H.,
FOURNIER A., RUFFIE R.
Le liquide synovial rhumatoïde
Rev. Rhum. 1975, 42, 4, 247-252
- 158 - ROSE H.W., RAGAN C., PEARCE E., LIPMAN M.E.
Differential agglutination of normal and sensitized sheep erythrocytes
by sera of patients with rheumatoid arthritis
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1948, 68, p.1-10
- 159 - ROSENTHAL M., STASNY P., ZIFF M.
Stimulation of gamma globulines synthesis and specific antibody production
by a factor released by activity lymphocytes
The journal immunol. 1973, 111, 4, p.1119-1126
- 160 - ROTHENBERGER W., THIELE H.G.
Leucocyte migration inhibition in rheumatoid arthritis
Lancet 1971, 3, p.372
- 161 - ROTHENBERGER W.
Cellulaire immuno reaktionen gegen aggregiertes human gamma globulin
bei primär chronischen polyarthritis.
Klin Wschr 1972, 50, p.1019-1021

- 162 - RUDDY S., AUSTEN K.F.
The complement system in rheumatoid synovitis. An analysis of complement components activities in rheumatoid synovial fluid.
Arthr. Rheum. 1971, 14, p.631-638
- 163 - RUNGE L.A., MILLS J.A.
In vivo and in vitro responses to autologous IgG in patients with rheumatoid arthritis
Arch. Rheum. 1971, 14, p.631-638
- 164 - RYCKEWAERT A., PELTIER A., LERMUSIAUX J.L., KUNTZ Z.
Les réactions d'immunité retardée au cours de la PR
La Presse Med. 1970, 78, 29, p.1307
- 165 - RYCKEWAERT A., KUNTZ D., LERMUSIAUX J.L.
Etude des modifications de la réactivité cutanée immunitaire retardée au cours du traitement de la PR par le chlorambucil.
Rev. Rhum. 1971, 38, 12, pp.781-784
- 166 - RYCKEWAERT, PELTIER
Etiopathogénie de la polyarthrite rhumatoïde
Revue du Prat. 21, 27, p.4102
- 167 - SANY J., CLOY J., MASSIP H., CHARMASSEN SERRE H.
Sous populations lymphocytaires impliquées dans le phénomène des rosettes rhumatoïdes.
Rev. Rhum. 1975, 42, 5, p.309-316
- 168 - SANY J., CLOT J., MATHIEU O., SERRE H.
Exploration des lymphocytes B et B au cours de la PR
Résultats préliminaires
Rev. Rhum. 1974, 42, 5, p.327-332
- 169 - SANY J.
Immunopathologie de la PR
Rhum. 1974, 27, 10, p.315-327
- 170 - SAUVEZIE B., RAMPON S., BUSSIERE J.L., GODENECHÉ D., CHOLLET Ph. PLAGNE R.
Mode d'action du chlorambucil.
Premières études métaboliques grâce aux marquages isotopiques par le ¹⁴C. Implications rhumatologiques de leurs résultats.
Rev. Rhum. 1975, 42, 5, p.337-344
- 171 - SAUVEZIE B., SABOLOVIC D., DUMONT F., GUERIN D., BUSSIERE J.L., RAMPON S.
Effet du chloraminophène sur les populations lymphocytaires.
Intérêt de l'électrophorèse des cellules
Rev. Rhum. 1974, 41, 6, pp.413-419
- 172 - SAUVEZIE B., RAMPON S., BUSSIERE J.L., DOLY J., FLORI B.
Intérêt du TTL avec incorporation de thymidine tritiée dans la surveillance des traitements immunodépresseurs en rhumatologie
Rev. Du Rhm. 1972, 39, 10, p.609-616

- 173 - SEIGNALET J., CLOT J., SANY J., SERRE H.
Les antigènes HLA dans la PR
La nouvelle presse med. 1972: 18, 32, p.2097,2102
- 174 - SERRE H., SIMON L., SANY J., CLOT J.
Etude de l'immunité à médiation cellulaire au cours de la PR
Rev. du Rhum. 1972, 38, p.589-594
- 175 - SERRE H., SIMON L., MANDIN J., SANY J., CLOT J.
Approche immunologique de la PR premiers résultats
Rev. Rhum. 1972, 39, 2, p.91-100
- 176 - SERRE H., MANDIN J., SANY J., CLOT J.
Perturbations immunologiques au cours de la PR
Sem. Hop. Paris 1972, 48, 5, p.323-333
- 177 - SHERWOOD, LAWRENCE
The cellular transfer of cutaneous hypersensitivity to tuberculin in man.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1949, 71, p.516-522
- 178 - SMILEY J.D., SACHS C., ZIFF M.
J. Clin. Invest. 1968, 47, p.624
- 179 - SMITH C., GRAYZEL A.I., BECK Cl. HAMERMAN D.
Résistance of cultured rheumatoid synovial alls to exogenous
viral injections abstract 47.
XII congressus rheumatologie internationalis Praga 1969
- 180 - SMITH S., HAMERMAN D.
Significance of persistant differences between normal and rheumatoid
synovial membrane cells in tissue culture
Arth. and Rheum. 1969, 12, pp.639-646
- 181 - SPITLER L., HUBER H., FUDENBERG N.H.
Inhibition of capillary migration by antigen antibody complexes
J. Immunol. 1969, 102, p.404
- 182 - SONOSAKI H., TORISU M.
Ann. Rheum. Diseases 1970, 29, p.164
- 183 - STAFFORD L., WARREN MARMOR L., LIEBES D., HOLLINS L.
Congenital transmission in mice of an active agent from RA
Nature 1969, 223, p.646-647
- 184 - STASTNY P., COOKE D., ZIFF M.
Production of a macrophage migration inhibitory factor in rabbits
with experimental arthritis
Clin. Exp. Immunol. 1973, 14, p.141-147
- 185 - STASTNY P.
Lymphokines in the rheumatoid joint.
Arth. Rheum. 1973, 16, p.572



- 186 - STECHER R M., HERSCH A.H., SOLOMON W.R., WALPAW R.
The genetics of rheumatoid arthritis. Analysis of 224 families
Amer.I. Hum. Genet. 1953,5, p.118-138
- 187 - STRONG J.S., BARTHOLOME W., SMYTH C.J.
Immuno responsiveness of patients with rheumatoid arthritis
receiving cyclophosphamide of gold salts
Ann. Rheum. Dis. 1973, 32, p.233
- 188 - TENNEBAUM J., SAINT PIERRE R.L., CERILLI J.
Evaluation of immunosuppressive therapy and clinical course
in renal transplants by "in vitro" lymphocyte transformation
Transplantation 1968, 6, p.986
- 189 - TEODORESCU M., FLORELLA SOROCINSKI, MOGOS I., BRUCHER J., VASILESCU T.
MOANGA M.
Factors produced in cultures of human lymphocytes stimulated by PHA
Int. Arch. Allerg. 1972, 43, p.826-836
- 190 - TORRIGIANI G., ROITT
Antiglobulin factors in sera from patients with RA and normal subjects
Ann. Rheum. Dis; 1967, 26, p.334-340
- 191 - TURSI A., TRIZIO D., BONOMO L.
Clin. Expl. Immunol. 1970, 6, p.767
- 192 - VIGNON, BIED
Comparaison de divers immunodepresseurs dans le traitement de la PR
A propos de 41 observations personnelles
Rev. Rhum. 1971, 38, 12, p.791
- 193 - WARREN S.L., MARMOR L., LIEBES D.M., HOLLINS R.L.
Congenital transmission in mice of an active agent from human
rheumatoid arthritis
Nature 1969, 233
- 194 - WAWMAN J., LOCKSHIN M.D., SCHNAPP J.J., DONESON I.
Cellular immunity in rheumatoc diseases
Rhumat. arthritis. Arthritis and Rheum. 1973, 16, 4, p.499
- 195 - WEISBART R.H., BOLDBERG L.S., BLUESTONE R.
Cell mediated immunity in rheumatoid arthritis
IIIe congrès int. Rheumatologie; Amsterdam
Excerpta Medica 1973,
- 196 - WILLIAMS R.S., DEBOARD J.R., MELLBYE O.J., MESSNER R.B., LINDSTROM F.D.
Studies of T and B lymphocytes in patients with connective tissue
diseases
J. Clin. Invest. 1973, 52, p.283-295
- 197 - WINCHESTER R.J., AGNELLO V., KUNKEL H.J.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1969, 168, p.195

- 198 - WINCHESTER R.J., SIEGAL F.B., BENTWITCH Z.H., KUNKEL H.G.
Alteration in proportion of T and B lymphocytes in rheumatoid
Arthritis joint fluids with low complement and increased complexes
Arth. Rheum. 1973, 16, p.138
- 199 - ZIFF M.
Pathophysiology of rheumatoid arthritis
Fed. Proceed 1973, 32, 2, p.131-133
- 200 - ZVAIFLER J.N., PEKIN J.
Complement components in synovial fluids
Clin. Res. 1963, 11, p.180-187.

Vu le Président de Thèse

Vu le Doyen de la Faculté

Pr. VALLA

Pr. VILLEY

Vu et Permis d'imprimer

- En référence à la Délibération du Conseil
de l'Université en date du 14 décembre 1973

Le Président de l'Université de CAEN

(Par délibération de son conseil en date du 10. Novembre
1972, l'Université n'entend donner aucune approbation
ni improbation aux opinions émises dans les thèses
ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées
comme propres à leurs auteurs)

